

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2002-539245
(P2002-539245A)

(43) 公表日 平成14年11月19日 (2002. 11. 19)

(51) IntCl ⁷	識別記号	F I	ノート (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
9/08		9/08	4 C 0 8 4
9/10		9/10	4 C 2 0 6
9/20		9/20	
9/52		9/52	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 78 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願2000-606206 (P2000-606206)	(71) 出願人	シンクロニューロン, エルエルシー アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02468-2008, ワバン, ホームステッド ス トリート 15
(86) (22) 出願日	平成12年3月17日 (2000. 3. 17)	(72) 発明者	フォゲル, バリー エス. アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02468-0001, ワバン, ホームステッ ド ストリート 15
(85) 翻訳文提出日	平成13年9月19日 (2001. 9. 19)	(74) 代理人	弁理士 山本 秀策
(86) 国際出願番号	PCT/US 00/07119		
(87) 国際公開番号	WO 00/56301		
(87) 国際公開日	平成12年9月28日 (2000. 9. 28)		
(31) 優先権主張番号	09/273, 036		
(32) 優先日	平成11年3月19日 (1999. 3. 19)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, C H, CN, JP, MX, NZ		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 心的外傷後ストレス障害、強迫性障害および関連する神経精神医学的障害の処置

(57) 【要約】

本発明は、神経精神医学的障害の新規の処置を記載する。この障害には、不安障害、気分障害、精神病性障害、身体表現性障害、および運動障害から生じる神経分裂病性症状が挙げられる。本発明の処置は、NMDAグルタメートレセプターアンタゴニストおよびGABA-Aレセプターアゴニストとして同時に作用する任意の薬剤を利用する。好ましくは、これらの2つの活性は、単一の薬剤の特徴であり、例えば、アカムプロサート (N-アセチルホモタウリネートカルシウム) である。あるいは、これらの活性を有する別個の薬剤を、化合物または混合物として合わせ得、それにより一緒に投与し得る。本発明はまた、非競合性NMDAレセプター遮断剤またはイオンチャネルブロッカーとして作用する第三の薬剤を提供する。これは、主要な処置の効果を増強する。特定の好ましいイオンチャネル遮断剤はマグネシウムである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 神経精神医学的障害を処置するための方法であって、該方法は以下の工程：

神経精神医学的障害に罹患した患者に、有効かつ非毒性の用量の薬剤を投与する工程であって、該薬剤は、GABA-A神経伝達を増加させ、そしてNMDA-グルタメート神経伝達を減少させる、工程、
を包含する、方法。

【請求項2】 神経精神医学的障害を予防するための方法であって、該方法は以下の工程：

神経精神医学的障害に罹患した患者に、有効かつ非毒性の用量の薬剤を投与することにより神経精神医学的障害の進行を予防する工程であって、該薬剤は、GABA-A神経伝達を増加させ、そしてNMDA-グルタメート神経伝達を減少させる、工程、
を包含する、方法。

【請求項3】 前記神経精神医学的障害が、反復、未所望の、不随意性または侵入性で、常同性の、思考、知覚、運動または行動の症状を含む、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】 前記神経精神医学的障害が、不安障害、気分障害、精神病性障害および身体表現性障害を含む群より選択される、請求項1または2に記載の方法。

【請求項5】 前記薬剤が、運動障害から生じる神経精神医学的障害を処置するために送達される、請求項1または2に記載の方法。

【請求項6】 前記症状が、反復、未所望の、不随意性または侵入性で、常同性の、思考、知覚、運動または行動の症状を含む、請求項5に記載の方法。

【請求項7】 前記運動障害が、トゥレット症候群、焦点失調、ハンティングトン病、パーキンソン病、シドナム舞蹈病、全身性エリテマトーデス、および薬剤誘導性運動障害を含む、請求項5に記載の方法。

【請求項8】 GABA-A神経伝達を増加させ、そしてNMDA-グルタメート神経伝達を減少させる前記薬剤が、2つの薬力学的作用をの治療的効力の

相乗作用をもって、GABA-A神経伝達を増加させ、そしてNMDA-グルタメート神経伝達を減少させるが、毒性の相乗作用は伴わない、請求項1または2に記載の方法。

【請求項9】 前記薬剤は、アカムプロサート（N-アセチルホモタウリネートカルシウム）、アセチルホモタウリネートマグネシウム、N-アセチルホモタウリネートリチウム、N-アセチルホモタウリン酸の塩、アセチルホモタウリン酸塩基およびその誘導体からなる群より選択され、該誘導体は、GABA-Aおよびグルタメートの伝達に対するアカムプロサートの薬力学的効果を、GABA-A伝達を増強させ、そしてNMDA型グルタメート伝達を減少させることによって共有する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項10】 前記薬剤が血液中で利用可能である、請求項1または2に記載の方法。

【請求項11】 前記薬剤が脳中で利用可能である、請求項1または2に記載の方法。

【請求項12】 前記薬剤は、体内で代謝されて体中へアセチルホモタウリネートイオンを放出するプロドラッグである、請求項1または2に記載の方法。

【請求項13】 前記プロドラッグは、肝臓、血液または脳中で代謝される、請求項12に記載の方法。

【請求項14】 前記プロドラッグは、アセチルホモタウリネート、アセチルホモタウリンのエステル、またはホモタウリンもしくはアセチルホモタウリンの誘導体のエステルであって、該誘導体は、アカムプロサートの効果と類似する、GABA-AおよびNMDA-グルタメートの伝達に対する薬力学的効果を有する、請求項12に記載の方法。

【請求項15】 体内で代謝されてアセチルホモタウリネートを放出する前記プロドラッグは、ホモタウリネートもしくはアセチルホモタウリネートの任意の誘導体からなる群より選択され、該誘導体は、アカムプロサートの効果と類似する、GABA-AおよびNMDA-グルタメートの伝達に対する薬力学的効果を有する、請求項12に記載の方法。

【請求項16】 前記薬剤は、アセチルホモタウリネートカルシウム、ホモ

タウリンまたはアセチルホモタウリンの誘導体を含み、該誘導体は、アカムプロサートの効果と類似する、GABA-AまたはNMDA-グルタメートの伝達に対する薬力学的効果を有する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項17】 前記誘導体は、アカムプロサートよりも長い半減期を有する、請求項16に記載の方法。

【請求項18】 前記誘導体は、胃腸管からより良好に吸収される、請求項16に記載の方法。

【請求項19】 前記誘導体は、胃腸管からより信頼性良く吸収される、請求項16に記載の方法。

【請求項20】 前記薬剤は、体内で2つの活性部分へと代謝され、該2つの活性部分の一方は、GABA-Aアゴニストであり、そして該2つの化合物の他方は、NMDAアンタゴニストである、請求項1または2に記載の方法。

【請求項21】 前記薬剤は、体内で2つの化合物へと代謝され、該2つの化合物の一方は、GABA-Aアゴニスト活性を有し、そして該2つの化合物の他方は、NMDAアンタゴニスト活性を有する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項22】 前記神経精神医学的障害を処置する工程は、該神経精神医学的障害の結果である症状を低減させる、請求項1または2に記載の方法。

【請求項23】 前記投与する工程は、経口投与を包含する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項24】 前記神経精神医学的障害は、基底核または辺縁系中のGABAの欠乏に関連する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項25】 前記神経精神医学的障害は、基底核または辺縁系中の過剰グルタメートに関連する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項26】 神経精神医学的障害を処置するための方法であって、該方法は以下の工程：

GABA-Aレセプターアゴニストとして作用する第一の薬理学的に活性な薬剤を選択する工程；

NMDA型グルタメートレセプターアンタゴニストとして作用する第二の薬理

学的に活性な薬剤を選択する工程；ならびに

該第一の薬剤および該第二の薬剤を、神経精神医学的障害に罹患する患者に、有効かつ非毒性の投薬量で投与する工程、
を包含する、方法。

【請求項 27】 神経精神医学的障害を予防するための方法であって、該方法は以下の工程：

GABA-A レセプターアゴニストとして作用する第一の薬理学的に活性な薬剤を選択する工程；

NMDA 型グルタメートレセプターアンタゴニストとして作用する第二の薬理学的に活性な薬剤を選択する工程；ならびに

該第一の薬剤および該第二の薬剤を、神経精神医学的障害に罹患する患者に、有効かつ非毒性の投薬量で投与する工程、
を包含する、方法。

【請求項 28】 前記神経精神医学的障害の主要な症状は、反復、未所望の、不随意性または侵入性で、常同性の、思考、知覚、運動または行動の発症を含む、請求項 26 または 27 に記載の方法。

【請求項 29】 前記神経精神医学的障害は、不安障害、気分障害、精神病性障害および身体表現性障害を含む群より選択される、請求項 26 または 27 に記載の方法。

【請求項 30】 前記不安障害は、心的外傷後ストレス障害および強迫性障害からなる群より選択される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】 前記気分障害および精神病性障害は、抑鬱、躁病、双極性障害、精神分裂病、および分裂感情性障害を含む、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 32】 前記身体表現性障害は、身体化障害、転換性障害、心気症、および身体異形性障害を含む、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 33】 前記薬剤は、運動障害から生じる神経精神医学的障害症状を処置するために送達される、請求項 26 または 27 に記載の方法。

【請求項 34】 前記症状は、反復、未所望の、不随意性または侵入性で、常同性の、思考、知覚、運動または行動の症状を含む、請求項 33 に記載の方法

【請求項35】 前記運動障害は、トゥレット症候群、焦点失調、ハンティングトン病、パーキンソン病、シドナム舞蹈病、全身性エリテマトーデス、および薬剤誘導性運動障害を含む、請求項33に記載の方法。

【請求項36】 GABA-A神経伝達を増加させ、そしてNMDA-グルタメート神経伝達を減少させる、前記第一の薬剤および前記第二の薬剤は、相乗的な様式で効果を奏し、等価な毒性の相乗作用を伴わない、請求項26または27に記載の方法。

【請求項37】 前記医薬を投与する工程は、前記第一の薬剤と前記第二の薬剤との組合せが、非毒性投薬量で前記神経精神医学的障害の症状を低減するように、該第一の薬剤および該第二の薬剤の投薬量を選択することを包含する、請求項26または27に記載の方法。

【請求項38】 前記選択する工程において、前記第一の薬剤および前記第二の薬剤は同じ薬剤である、請求項26または27に記載の方法。

【請求項39】 前記神経精神医学的障害を処置する工程は、該神経精神医学的障害の結果である症状を低減する、請求項26または27に記載の方法。

【請求項40】 前記神経精神医学的障害は、基底核または辺縁系におけるGABAの欠乏に関連する、請求項26または27に記載の方法。

【請求項41】 前記神経精神医学的障害は、基底核または辺縁系におけるグルタメートの過剰に関連する、請求項26または27に記載の方法。

【請求項42】 前記選択する工程は、非競合性NMDAレセプターアンタゴニストである第三の薬理学的に活性な薬剤、またはNMDAレセプターに連結するチャンネルにおいてイオンチャンネルブロッカーである薬剤を選択することをさらに包含する、請求項26または27に記載の方法。

【請求項43】 前記第三の薬剤は、前記第一の薬剤および前記第二の薬剤とともに投与される、請求項42に記載の方法。

【請求項44】 前記第三の薬剤は、NMDAアンタゴニストである、請求項43に記載の方法。

【請求項45】 前記第三の薬剤は、NMDAアンタゴニストでありかつG

ABA-Aアゴニストである、請求項43に記載の方法。

【請求項46】 前記第三の薬剤はメマンチンである、請求項43に記載の方法。

【請求項47】 前記第三の薬剤は、メマンチンの誘導体であって、該誘導体は、メマンチンの効果と類似する、NMDAレセプターに対する薬力学的効果を有する、請求項43に記載の方法。

【請求項48】 前記第三の薬剤は、マグネシウムである、請求項43に記載の方法。

【請求項49】 神経精神医学的障害を処置する方法であって、該方法は以下の工程：

神経精神医学的障害に罹患する患者におけるNMDAレセプターアンタゴニストおよびダウンレギュレーターの治療効果を、該患者に有効量のマグネシウムイオンを投与することによって増強する工程、
を包含する、方法。

【請求項50】 前記NMDAレセプターアンタゴニストは、有効かつ非毒性の用量で与えられる、N-アセチルホモタウリンマグネシウムである、請求項49に記載の方法。

【請求項51】 投与される前記N-アセチルホモタウリンマグネシウムは、N-アセチルホモタウリンの任意の誘導体のマグネシウム塩であって、該誘導体は、GABA-A神経伝達を増強し、そしてNMDA-グルタメート神経伝達を減弱化する特性を共有する、請求項50に記載の方法。

【請求項52】 前記NMDAレセプターアンタゴニストは、N-アセチルホモタウリンの任意の誘導体のマグネシウム塩であって、該誘導体は、神経精神医学的障害について有効な処置剤である、請求項49に記載の方法。

【請求項53】 前記神経精神医学的障害は、不安障害、身体表現性障害、気分障害および精神病性障害を含む群より選択される、請求項49に記載の方法。

【請求項54】 前記不安障害は、心的外傷後ストレス障害および強迫性障害からなる群より選択される、請求項53に記載の方法。

【請求項55】 前記気分障害および精神病性障害は、抑鬱、躁病、双極性障害、精神分裂病、および分裂感情性障害を含む、請求項53に記載の方法。

【請求項56】 前記身体表現性障害は、身体化障害、転換性障害、心気症、および身体異形性障害を含む、請求項53に記載の方法。

【請求項57】 前記薬剤は、運動障害から生じる神経精神医学的障害症状を処置するために送達される、請求項49に記載の方法。

【請求項58】 前記症状は、反復、未所望の、不随意性または侵入性で、常同性の、思考、知覚、運動または行動の症状を含む、請求項57に記載の方法。

【請求項59】 前記運動障害は、トゥレット症候群、焦点失調、ハンティングトン病、パーキンソン病、シドナム舞蹈病、全身性エリテマトーデス、および薬剤誘導性運動障害を含む、請求項57に記載の方法。

【請求項60】 神経精神医学的障害を処置するための方法であって、該方法は以下の工程：

以下：

(i) NMDAレセプターアンタゴニスト；

(ii) GABA-Aアゴニスト；

(iii) マグネシウムイオン、

を有効かつ非毒性用量での単一丸剤を組み合わせて患者に投与する工程、を包含する、方法。

【請求項61】 前記NMDAレセプターアンタゴニストおよびGABA-Aアゴニストが同じ薬剤である、請求項60に記載の方法。

【請求項62】 前記マグネシウムイオンがマグネシウム塩またはキレート形態で存在する、請求項60に記載の方法。

【請求項63】 前記NMDAアンタゴニストおよび前記GABA-Aアゴニストは、アカムプロサート（N-アセチルホモタウリネートカルシウム）、アセチルホモタウリネートマグネシウム、N-アセチルホモタウリネートリチウム、N-アセチルホモタウリネートの塩、アセチルホモタウリネート塩基、およびホモタウリンのそのような他の誘導体からなる群より選択され、該誘導体は、G

ABA-AおよびNMDA-グルタメートの神経伝達に対して類似の薬力学的効果を有する、請求項60に記載の方法。

【請求項64】 前記誘導体は、血液中で利用可能である、請求項63に記載の方法。

【請求項65】 前記誘導体は、脳中で利用可能である、請求項63に記載の方法。

【請求項66】 前記誘導体は、肝臓、血液または脳中で代謝されてアセチルホモタウリネートイオンを放出するプロドラッグである、請求項63に記載の方法。

【請求項67】 前記誘導体は、肝臓、血液または脳中で代謝されてアセチルホモタウリネートイオンの任意の誘導体イオンを放出するプロドラッグであって、該誘導体は、アカムプロサートの効果と類似する、GABA-AおよびNMDA-グルタメートの神経伝達に対する薬力学的効果を有する、請求項63に記載の方法。

【請求項68】 前記プロドラッグは、アセチルホモタウリネート、アセチルホモタウリネートのエステル、またはホモタウリンもしくはアセチルホモタウリンの誘導体のエステルであって、該誘導体は、アカムプロサートの効果と類似する、GABA-AおよびNMDA-グルタメートの伝達に対する薬力学的効果を有する、請求項63に記載の方法。

【請求項69】 前記誘導体は、アカムプロサートよりも長い半減期を有する、請求項63に記載の方法。

【請求項70】 前記誘導体は、アカムプロサートよりも良好に胃腸管から吸収される、請求項63に記載の方法。

【請求項71】 以下：

- (i) NMDAレセプターアンタゴニスト；
- (ii) GABA-Aアゴニスト；
- (iii) マグネシウムイオン、

の有効用量が、シロップ、エリキシル、液剤、錠剤、時限放出カプセル、エアゾールまたは経皮パッチを含む送達薬剤の形態で送達される、請求項60に記載の

方法。

【請求項 7 2】 神経精神医学的障害を処置するための丸剤であって、該丸剤は以下：

GABA-A 神経伝達を増強する、1 つ以上の薬剤；

NMDA-グルタメート神経伝達を低減する、1 つ以上の薬剤；および

マグネシウムイオン、

を含む、丸剤。

【請求項 7 3】 前記 NMDA レセプターアンタゴニストおよび前記 GABA-A アゴニストは、同じ薬剤である、請求項 7 2 に記載の丸剤。

【請求項 7 4】 前記マグネシウムイオンは、マグネシウム塩またはキレート形態で存在する、請求項 7 2 に記載の丸剤。

【請求項 7 5】 前記 NMDA アンタゴニストおよび GABA-A アゴニストは、アカムプロサート（N-アセチルホモタウリネートカルシウム）、アセチルホモタウリネートマグネシウム、N-アセチルホモタウリネートリチウム、N-アセチルホモタウリネートの塩、アセチルホモタウリネート塩基およびその誘導体からなる群より選択され、該誘導体は、アカムプロサートの効果と類似する、GABA-A およびグルタメートの神経伝達に対する効果を有する、請求項 7 2 に記載の丸剤。

【請求項 7 6】 前記誘導体が血液中で利用可能である、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 7】 前記誘導体が脳中で利用可能である、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 8】 前記誘導体は、体内で代謝されて体中へアセチルホモタウリネートイオンを放出するプロドラッグである、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 9】 前記誘導体は、肝臓、血液または脳中で代謝されてアセチルホモタウリネートイオンの任意の誘導体を放出するプロドラッグであって、該誘導体は、アカムプロサートの効果と類似する、GABA-A および NMDA-グルタメートの神経伝達に対する薬力学的効果を有する、請求項 7 5 に記載の方法。

【請求項 80】 前記プロドラッグは、アセチルホモタウリネートまたは関連化合物のエステルを含み、該関連化合物は、アカムプロサートに類似する、GABA-AおよびNMDA-グルタメートの神経伝達に対する薬力学的効果を有する、請求項 78 または 79 に記載の方法。

【請求項 81】 前記誘導体は、アカムプロサートよりも長い半減期を有する、請求項 75 に記載の方法。

【請求項 82】 前記誘導体は、アカムプロサートよりも良好に胃腸管から吸収される、請求項 75 に記載の方法。

【請求項 83】 以下：

(i) NMDA レセプターアンタゴニスト；

(ii) GABA-A アゴニスト；

(iii) マグネシウムイオン、

の有効用量が、シロップ、エリキシル、液剤、錠剤、時限放出カプセル、エアゾールまたは経皮パッチを含む送達薬剤の形態で送達される、請求項 72 に記載の方法。

【請求項 84】 前記丸剤を使用して、身体表現性障害を処置する、請求項 60 または 72 に記載の方法。

【請求項 85】 前記身体表現性障害は、身体化障害、転換性障害、心気症、および身体異形性障害を含む、請求項 84 に記載の方法。

【請求項 86】 前記丸剤を使用して、不安障害を処置する、請求項 60 または 72 に記載の方法。

【請求項 87】 前記不安障害は、心的外傷後ストレス障害および強迫性障害からなる群より選択される、請求項 86 に記載の方法。

【請求項 88】 前記丸剤を使用して、気分障害および精神病性障害を処置する、請求項 60 または 72 に記載の方法。

【請求項 89】 前記気分障害および精神病性障害は、抑鬱、躁病、双極性障害、精神分裂病、および分裂感情性障害を含む、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 90】 前記丸剤を使用して、運動障害から生じる神経精神医学的障害症状を処置する、請求項 60 または 72 に記載の方法。

【請求項 9 1】 前記神経精神医学的障害症状は、反復、未所望の、不随意性または侵入性で、常同性の、思考、知覚、運動または行動の症状を含む、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 2】 前記運動障害は、トゥレット症候群、焦点失調、ハンティングトン病、パーキンソン病、シドナム舞蹈病、全身性エリテマトーデス、および薬剤誘導性運動障害を含む、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 3】 強迫性障害を処置するための方法であって、該方法は以下の工程：

NMDA-グルタメートアンタゴニスト活性およびGABA-Aアゴニスト活性を有する、薬剤または薬剤の組合せを、有効かつ非毒性の投薬量で投与する工程、

を包含する、方法。

【請求項 9 4】 心的外傷後ストレス障害を処置するための方法であって、該方法は以下の工程：

NMDA-グルタメートアンタゴニスト活性およびGABA-Aアゴニスト活性を有する、薬剤または薬剤の組合せを、有効かつ非毒性の投薬量で投与する工程、

を包含する、方法。

【請求項 9 5】 心的外傷後ストレス障害の進行を予防するための方法であって、該方法は以下の工程：

NMDA-グルタメートアンタゴニスト活性およびGABA-Aアゴニスト活性を有する、薬剤または薬剤の組合せを、有効かつ非毒性の投薬量で投与する工程、

を包含する、方法。

【請求項 9 6】 極端なストレスの後の心的外傷後ストレス障害の発症を予防するための方法であって、該方法は以下の工程：

NMDA-グルタメートアンタゴニスト活性およびGABA-Aアゴニスト活性を有する、薬剤または薬剤の組合せを、有効かつ非毒性の投薬量で投与する工程、

を包含する、方法。

【請求項 97】 心的外傷後ストレス障害を発症する危険にある患者における物質濫用を予防するための方法であって、該方法は以下の工程：

NMDAアンタゴニスト活性およびGABA-Aアゴニスト活性を有する、薬剤または薬剤の組合せを、有効かつ非毒性の投薬量で投与する工程、
を包含する、方法。

【請求項 98】 心的外傷後ストレス障害に罹患する患者における物質濫用の発症を予防するための方法であって、該方法は以下の工程：

NMDA-グルタメートアンタゴニスト活性およびGABA-Aアゴニスト活性を有する、薬剤または薬剤の組合せを、有効かつ非毒性の投薬量で投与する工程、
を包含する、方法。

【請求項 99】 前記物質濫用がアルコール症である、請求項 97 または 98 に記載の方法。

【請求項 100】 前記薬剤または薬剤の組合せが、マグネシウムイオンと共に投与される、請求項 93、94、95、96、97 または 98 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(優先権の情報)

本出願は、共有に係る米国特許第09/006,641号(1998年1月13日出願)の一部係属出願であり、その内容全体は、本明細書中に参考として援用される。

【0002】

(発明の背景)

本発明は、神経精神医学的な障害(例えば、不安障害、精神病障害、気分障害、および身体表現性障害)についての新規の薬物処置に関する。これらの処置は、反復性の、常同性(stereotype)の、未所望の、侵入性(intrusive)のまたは不随意性の思考、知覚、または行動によって特徴付けられる障害の症状を軽減する。これらとしては、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、身体化障害、心気症および身体醜形障害が挙げられる。これらの状態に対する現代の薬物療法は、有効性において制限されており、ここで多くの患者は、処置にもかかわらず症状を有し続ける。抗うつ薬、気分安定剤、抗不安薬、および抗精神病薬は全て、それらを処置するために使用されている。それらがいくらかの軽減を提供する場合でさえ、持続性の侵入性の反復性の精神的な現象は、窮迫している症状としてのままであり得る。従って、心的外傷後ストレス障害を患うヒトが、抗不安薬で処置される場合、気分は改善し得るが、外傷事象の「フラッシュバック」は継続する。

【0003】

明らかに、これらの障害の処置に有効なさらなる投薬法についての、および特に、これらの障害に特徴的な、再発性の未所望の、侵入性のまたは不随意性の思考、知覚および行動を抑制または排除する投薬法についての必要性が存在する。このような投薬法はまた、症状が別の精神医学的症候群の一部(例えば、うつ病または精神分裂病)として生じる場合にか、あるいは症状が神経学的障害(例えば、トゥレット症候群またはハンティングトン病)に付帯する場合に、このような症状を低減するために使用され得る。

【0004】

本発明者は、新規な処置が有用である原型状態を総説することによって着手する。

【0005】

(心的外傷後ストレス障害 (PTSD))

(PTSDの説明)

心的外傷後ストレス障害は、以下の特徴によって特徴付けられる、破局的な事象に対する即時応答または遅延応答である：

「外傷の再経験、精神的無感覚 (psychic numbing) または外傷に伴う刺激の回避、および覚醒の増大。再経験する現象としては、外傷の残留に対する、侵入性の記憶、フラッシュバック、悪夢、および精神的または生理学的な窮迫が挙げられる。侵入性の記憶は、外傷事象の自発的な未所望の窮迫している追憶である。反復性の悪夢としては、外傷の主題または実際の事象の高度に正確かつ詳細な再想像が挙げられる。フラッシュバックは、事象の構成要素が軽減され、そしてヒトが数秒間の事象を何日にもわたって経験しているかのうように感じる解離性状態である。外傷関連刺激に対する反応性は、患者が外傷事象の間に存在した視野、音、匂い、または事象に曝される場合に、パニック発作の強度の感情的窮迫または身体的症状と類似するものを含み得る。回避としては、外傷の残留である思考、感覚、状況または活動が挙げられ得る。無感覚は、健忘症、感情的な解離、影響の拘束 (restricted affect) または活動における興味の喪失を通じて起こり得る。覚醒の増大としては、不眠症、被刺激性、過剰覚性 (hypervigilance)、驚愕応答の増大、または集中障害が挙げられ得る。この障害は、個体の個人間での行動および個体の寿命の全ての範囲 (sphere) に対する広汎な効果を有し得る」 (Chamey DSら: Neurobiological mechanisms of human anxiety. Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM: Neuropsychiatry. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, 257~286頁)。

【0006】

(PTSDの疫学)

ベトナム戦争のアメリカの退役軍人のうち、PTSDの寿命有病率は、男性31%および女性27%と見積もられ；現在の有病率の見積もりは、それぞれ、15%および8.5%であった。女性の犯罪被害者の調査において、PTSDの寿命有病率は、13%であり、そして現在の有病率は、3%であった。全体的に、PTSDは、米国国民のうち2%以上が罹患している(Charneyら、前出)。労働に関連する傷害を患うヒトのうち、PTSDの割合は、部分的なPTSD症候群を患うヒトを含める場合には、3分の1または2分の1さえ超え得る(Asmundson GJら: Posttraumatic stress disorder and work-related injury. J Anxiety Disord, 12:57~69, 1998年1月~2月)。明らかに、PTSDは、公衆衛生上の重大な問題である。

【0007】

(合併症および共存症)

PTSDと物質乱用、特にアルコール症との間には強い関連が存在する(Coffey SFら: Screening for PTSD in substance abuse sample: psychometric properties of a modified version of the PTSD Symptom Scale Self-Report. J Trauma Stress, 11:393~9, 1998年4月)。さらに、慢性PTSDは、広範な範囲の慢性疾患の長期のヒトでの危険性を増大し得る。重篤な戦闘関連ストレスに曝されたヒトの長期の追跡は、PTSDが循環系、消化器系、および呼吸系の障害、ならびに感染疾患、およびPTSD以外の神経学的および精神学的障害の発症リスクを有意に増大することを示した(Boscarino JA: Diseases among men 20 years after exposure to severe stress: implications for clinical research and medical care. Psychosom. Med. 59:605~14, 1997年11月~12月)。

【0008】

過去十年間にわたる種々の研究は、急性の外傷事象後のPTSDの発症についてのリスク因子を同定した。これらとしては、知能の低さ、外傷事象の体験が発達していないこと、外傷のかつての病歴、および外傷後の医学的試験の機会での急な心拍数が挙げられる。ヒトが、主要な外傷事象の後に急性のストレス障害を発症する（すなわち、PTSDの症状に似ている症状をすぐに示す）場合、その個体は、症状を有し続けて、そして最終的には、PTSDという診断が保障される。これらを考慮すると、PTSDに対する高リスクの集団が同定され得ることが暗示される。PTSDの症状を有意かつ特異的に低減する非毒性薬物が存在する場合、これは、PTSDの発症を予防するために、この高リスク集団で使用され得る。

【0009】

（PTSDの病態生理学）

PTSDの病態生理学は、ストレスに対する反応に関する脳系（視床下部－下垂体－副腎の軸を含む）、およびノルエピネフリン、セロトニン、内因性オピエート（opiate）、およびベンゾジアゼピンレセプターに対する内因性リガンドに関与する系における障害に関与する。PTSDは、ノルアドレナリン作動性覚醒系の過剰活動（ここで視床下部－下垂体－副腎の軸では相対的に低い活動である）に関与する（Henry JP: Psychological and Physiological Responses to stress: the right hemisphere and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, an inquiry into problems of human bonding. Acta Physiol Scand Suppl, 640:10~25, 1997）。一方、内因性オピエート機構の活動低下は、PTSDの症状に寄与し得る（Baker DGら: Cerebrospinal fluid and plasma beta-endorphin in combat veterans with post-traumatic stress disorder. Psychoneuroendocrinology, 22:517~2

9, 1997年10月)。

【0010】

動物実験は、NMDAレセプター媒介プロセスが、ストレス事象後の不安様行動の確立に関与するようであることを示唆する。この後者は扁桃内の接続、および扁桃とその遠心性のもの (efferent) との間に影響する長期増強 (long-term potentiation) (LTP) を誘導する。自然な推論は、NMDAレセプター媒介プロセスが、ヒトでのPTSDの発症に関与しているということである (Adamec R: Transmitter systems involved in neural plasticity underlying increased anxiety and defense: implications for understanding anxiety following traumatic stress. *Neuroscience and Biobehavioral reviews* 21 (6) : 755~65, 1997)。最近の総説において、2人のイスラエル研究者は、心的外傷後ストレス障害、ならびに精神分裂病、アルコール症および大うつ病におけるNMDAレセプターの中心的な役割を記載した。彼らは、NMDA機能を調節する薬剤が、これらの障害の全ての処置に有用であることを提起した (Heresco-Levy U, Javitt DC: The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated neurotransmission in the pathophysiology and therapeutics of psychiatric syndromes. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998年5月; 8 (2) : 141~52)。しかし、彼らは、PTSDの処置におけるアカムプロサート (acamprosate) も、これらの障害の処置におけるNMDAレセプターおよびGABA-Aレセプター作用の組合せも、提起しなかった。

【0011】

扁桃およびその接続に加えて、PTSDは、尾状核の機能不全に関与する。Luceyら (1997) は、SPECT研究において、PTSDの症状が、尾状

の血流と負に相関し、ここで右側で相関性がより強いことを示した (Lucey JVら: Brain blood flow in anxiety disorders OCD, panic disorder with agoraphobia, and post-traumatic stress disorder on 99mTcHMPAO single photon emission tomography (SPET). Br J Psychiatry, 171:346~50, 1997年10月)。

【0012】

PTSDの病態生理学におけるGABAの役割は、決定されていない。ベンゾジアゼピンは、PTSDに伴う不安を軽減し得る。しかし、それらは、通常、この障害の特定の症状についてはそれほど効かない。外傷の生存者の研究において、外傷後の抗力価のベンゾジアゼピンの早期投与は、生理学的覚醒を低減する (例えば、心拍数を安静にする) 場合でさえも、PTSDの発症を予防しなかった。(Gelpin Eら: Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study. J. Clin Psychiatry, 57:390~4, 1996年9月)。さらに、ベンゾジアゼピンアンタゴニストのフルマゼニルは、PTSDを患う患者におけるPTSDの症状の不安の増大を生じなかった (Randall PKら: Effects of the benzodiazepine antagonist flumazenil in PTSD. Biol. Psych 38 (5):319~24, 1995)。

【0013】

(PTSDの薬物処置)

PTSDの薬物処置は、限定された成功を有する。この見解は驚くべきことではなく、広範な範囲の投薬法が、試みられている。個々の患者は、種々の薬物から利益を享受しているが、標準的な処置としては、出現していない。おそらく、最も予測可能な利益は、抗不安薬および抗うつ薬での顕著な不安およびうつ病の処置、ならびに抗精神薬での精神症状の処置から生じる。これらの処置は、被害

を軽減し、そして機能を改善し得るが、一般に、侵入性の思考および心象、過剰な覚醒ならびに感情的な無感覚の中心的な症状を変更しない。

【0014】

PTSDを有する個々の患者に役立つ医薬のクラスとしては、いくつかの名称をあげるために、ベンゾジアゼピン、ドパミンアンタゴニスト（神経弛緩薬）、特異的セロトニン再取り込みインヒビター（SSRI）、三環系抗鬱剤、抗癲癇薬（AED）、リチウム、 β アドレナリン作動性遮断薬、およびクロニジン（ α 2-アドレナリン作動性アゴニスト）が挙げられる。シプロヘプタジン（セロトニンレセプター遮断薬）は、PTSDを有する患者において悪夢の抑制について効力を示している（Gupta S.ら；Efficacy of cyproheptadine for nightmares associated with posttraumatic stress disorder. Compr Psychiatry, 39:160-4, 1998 5~6月）。最近、リスベリドン（非定型神経弛緩薬）は、完全ではなかったが、PTSDを有する子供および成人において侵入性精神的現象を抑制することが示された（Horrigan J., presentation at the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry annual meeting, 1998年10月；Psychiatric News, 1998年12月18日で報告）。

【0015】

「処置」および「心的外傷後ストレス障害」に関するフルテキスト特許検索により、13の関連特許が得られた（米国特許第5,028,612号；第4,962,128号；第5,484,794号；第5,488,056号；第5,574,028号；第5,574,029号；第5,574,053号；第5,708,014号；第5,726,193号；第5,763,457号；第5,776,969号；第5,852,036号；第5,852,037号）が、そのどれもが、グルタメートまたはGABA関連機構を扱っていない。NMDA-グルタメート神経伝達に影響する化学物質に関するいくつかの特許は、それらの化学物質で潜在的に処置可能な精神医学的障害の長いリスト中で、PTSDを含む

。しかし、これまでに、ヒトにおけるPTSDの処置として、特定のグルタメートアンタゴニストは試験されていない。特に、PTSDの処置において、NMDAレセプターアンタゴニストおよびGABA-Aアゴニストの組み合わせ、またはNMDAアンタゴニスト-GABA-Aアゴニスト作用の組み合わせを伴う薬物の使用を示唆または報告する文献はない。

【0016】

ある最近の刊行物は、「病態生理学におけるNMDAレセプター媒介神経伝達の役割および精神医学的症候群の治療薬」を概説する(Heresco-Levy U, Javitt, DC, European Neuropsychopharmacology 8 (1998) : L 141-152)。著者らは、扁桃に注入されたNMDAアンタゴニストが、増強された驚愕応答の獲得をブロックし得ることを記述し、そしてグルタメート依存性の長期の増強が、条件性恐怖の発達および心的外傷記憶のコード化に重要であり得ると推測している。しかし、彼らは、NMDAレセプター媒介神経伝達のエンハンサーがPTSDにおける治療効果を有することを示唆している。彼らは、NMDA神経伝達のアップレギュレーターがまた、PTSDと関連した認識欠陥を取り消すかまたは予防し得ると、続けて述べている。

【0017】

過剰なNMDA-グルタメート神経伝達が特定の場合の大うつ病の根底にあり得ることが提唱されているが、Heresco-LevyおよびJavittはまた、精神分裂病は低グルタメート状態(hypoglutamatergic)であるという仮説を記載している。D-シクロセリン(NMDAレセプター上のグリシン部位に結合する混合アゴニスト-アンタゴニスト)が、両状態のための処置として進められている。この概説および他の概説(ここには列挙しない)から、NMDA-グルタメート神経伝達の異常が、精神医学的症状および症候群と関連していること、およびNMDA-グルタメート神経伝達の種々のモジュレーターが、精神的障害における治療用途の候補であることが明らかである。しかし、入手可能な文献は、NMDAアンタゴニストがPTSD、OCD、または他の神経精神医学的障害の一部として生じ得る反復思考、知覚、および行動のため

の治療薬であることを提唱していない。これら文献は、NMDAアンタゴニズムをGABA-Aアゴニズムと組み合わせる薬剤での処置に関して、全体的に触れていない。

【0018】

要約すると、PTSDは、有意な病的状態および頻繁な合併症（これは、身体的疾病および物質乱用を包含する）を有する一般的な障害である。利用可能な薬物処置は、効力において制限される。PTSDの確立におけるグルタメートおよびNMDAレセプターの役割が動物モデルによって示唆されているが、ヒト患者におけるPTSDの処置として、特定のNMDAレセプターアンタゴニストは報告されていない。PTSDを処置するために、許容できない毒性を伴うことなく障害の特定の症状の緩和を提供し得る、さらなる薬物の必要性が存在する。有効な薬物処置は、PTSDを処置するだけでなく、ストレス後まもなくに与えられた場合、PTSDを予防し得る。

【0019】

（強迫性障害）

（OCDの説明）

強迫性障害（OCD）は、顕著な窮迫をもたらすのに十分な再発性の強迫観念または強迫行為によって特徴付けられる不安障害である。これらの挙動は、多大な時間を必要とするか、または個人の正常な機能、社会活動、または関係に有意に干渉する。強迫観念は、心に入り込み、そして存続しつづける、侵入性の、かつ歓迎されない、再発性の観念、思考、像、または衝動である。この思考を無視もしくは抑制するか、またはいくらかの他の思考もしくは行動で中和する試みがなされる。個体は、それらを彼または彼女自身の心の産物として認識する。強迫行為は、強迫観念に応じてなされる反復性の、目的のある挙動であり、そしてこれは、不快なまたはいくらか恐れられる事象または状況を中和するか、または予防するように設計される。しかし、この活動は過剰であるか、または予防されるように設計されるものと現実的に連結しない。影響された個人は、彼または彼女の挙動が不合理であることを認識している。（Robertson MM、Yakely J: Gilles de la Tourette syndrom

e and obsessive-compulsive disorder. Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM; Neuropsychiatry, Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, 827~870頁)。

【0020】

(OCDの疫学)

米国におけるOCDの生涯有病率の概算値は、1.9%~3.2%の範囲であった。より軽度の形態の強迫性障害は、さらにより一般的である。通常の一生の中でOCDを発症する生涯危険率は、5.4%であると概算される(Bland RC, Newman SC, Orn H: Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Acta Psychiatr Scand 77 (補遺): 338, 1988)。この障害は、通常、慢性であり、患者の約3分の1のみが自然寛解を有する(RobertsonおよびYakely, 上述)。

【0021】

(OCDの病態生理学)

近年、OCDは、眼窩前頭皮質、前帯状部 (anterior cingulate region)、尾状核、および視床を包含する神経回路における過剰な活動に起因すると考えられている。これらの回路における再発性活動は、特徴的な再発性の常同性の強迫観念および強迫行為を生じる。OCDのこの局在は、多数の脳画像化研究によって支持されており、これらの研究は、異なる方法論および重複した結果を伴った(Saxenaら: Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. Br J Psychiatry Suppl 1998; (35) 26-37)。Saxenaおよび共同研究者は、直接的な線条体-淡蒼球経路、対、間接的な線条体-淡蒼球経路 (striato-pallidal pathway) における緊張の不均衡に起因する、眼窩前頭皮質下回路の機能亢進を仮定している。神経精神医学的試験はまた、眼窩前頭構造およびそれらの皮質下連結の機能不全を示唆

する (Schmidtke Kら: Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry, 43:666-73, 1998年5月1日; Purcell Rら: Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function. Biol Psychiatry, 43:666-73, 1998年5月1日)。

【0022】

神経伝達因子機能の見地から、最も広い科学的コンセンサスは、OCDにおけるセロトニン作動系の機能不全についての役割を支持する。(RobertsonおよびYakely、上述)。最も重要なのは、セロトニン再取り込みインヒビター (SRI) がこの障害の最も一貫して有効な薬物処置であるという所見である。さらに、研究は、OCD患者とコントロールとの間のセロトニン作動性伝達における差異を示した。多くのなかの1つの例として、OCDを有する患者は、正常コントロールよりも、d-フェンフルラミンチャレンジ後のプロラクチンの増加が少ない。(d-フェンフルラミンはSRIである)。さらに、プロラクチン応答が鈍磨である患者ほど、OCDの症状がより悪くなる傾向にある (Moritelleoneら: Prolactin response to d-enfluramine in obsessive-compulsive patients, and outcome of fluvoxamine treatment. Br J Psychiatry 170:554-7, 1997年6月)。

【0023】

ドパミンもまた、OCDの症状を生じる際に役割を有し得る。直接的ドパミンアゴニストおよび間接的ドパミンアゴニスト (レボドパおよびアンフェタミンを含む) は、動物において常同性の「儀礼的」挙動を生じ得、そしてOCDの強迫的挙動に似た反復行動を生じることが示されている (RobertsonおよびYakely、上述)。ドパミンアンタゴニストがSRIの治療効果を増強する

ことができることは、症状の生成に関与するシナプスでのドパミン作動性機能亢進の仮説と矛盾しない。

【0024】

より最近の研究は、OCD症状の生成におけるグルタメートの役割、およびおそらく、GABAの欠損についての付随する役割を示唆した。Mooreら(J. Am Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 1998年6月, 37(6):663-667)は、パロキセチン(paroxetine)(特異的セロトニン再取り込みインヒビター(SSRI))での処置の成功の前後にPET走査によって研究された、OCDを有する9歳の少年の事例を報告する。彼らは、尾状核領域においてグルタメート共鳴の大きな変化を見出した。彼らは、セロトニン-グルタメート相互作用が、OCDの病態生理学に関与すると推察した。OCDを包含する不安障害を有する患者のリンパ球膜におけるベンゾジアゼピンレセプターの研究では、OCDを有する患者は、正常コントロールよりも25%少ないベンゾジアゼピン結合部位を有した(Rocca Pら: Peripheral-type benzodiazepine receptors in anxiety disorders. Acta Psychiatrica Scandinavica 84:6:537-544, 1991年12月)。この発見は、GABAが関連した阻害が、他の不安障害においてと同様に、OCDを有する患者では欠損し得ることを示唆する。

【0025】

(OCDの薬物処置)

SRI(すなわち、SSRI+クロミプラミン(優勢セロトニン再取り込み阻害を伴う三環系抗鬱剤))は、OCDのための薬物処置の主流である。しかし、OCDを有する全ての患者がSRIに応答するわけではなく、いくらかはSRIを耐容せず、そして多くは、部分的な応答のみを有する。(Rasmussen SA, Eisen JL; Treatment strategies for chronic and refractory obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry, 58 補遺 13:9-13, 1997)。1997年の概説では、Henr

ietta Leonnardは、「全身試験におけるSRI/SSRIに対する増強剤として有意な改善を示した薬剤は、クロナゼパムおよびハロペリドールのみである」と記述している (Leonard H: New developments in the treatment of obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry, 58 補遺 14: 39-45; 考察46-7, 1997)。クロナゼパムは、セロトニン作動性伝達に対する効果を有するGABA-Aアゴニストであり; ハロペリドールは、ドパミンレセプター遮断薬である。他のセカンドラインのまたは増強剤 (支持する証拠はやや弱い) としては、他のドパミンアンタゴニスト、リチウム、クロニジン ($\alpha 2$ -アドレナリン作動性アゴニスト)、モノアミンオキシダーゼインヒビター (MAOI)、ブスピロン (セロトニン1Aアゴニスト)、およびセロトニン作動性伝達に影響する種々の他の薬物が挙げられる。ドパミンアンタゴニストは、チックの個人または家族病歴を有する患者においてSSRIに対するOCDの応答を増強するのに、より有用であり得る (McDugle CJ: Update on pharmacologic management of OCD: agents and augmentation. J Clin Psychiatry, 58 補遺 12: 11-7, 1997)。

【0026】

(身体表現性障害: 身体化障害、転換性障害、心気症および身体醜形障害)

(身体表現性障害の説明)

身体表現性障害は、生理学的説明が知られていない身体症状により特徴付けられる状態であり、そして心理的作用により生じると推定される。「身体表現性障害の一般的特徴は、全身的医学状態 (そのため、用語、身体的 (somatic) という) を示唆する生理的症状の存在であり、そして全身的医学状態、物質の直接的効果、または別の精神障害 (例えば、恐慌性障害) によっては完全に説明されない。」 (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edit

ion. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994)。身体表現性障害は、多数の症候群に分けられる；それについての完全な正式の診断基準は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association, 前出)に見出され得る。本出願に対して関連している3つの障害では反復性の、未所望の、常同性の思考（この場合、身体的症状に対する思考）が顕著である：

1) 身体化障害は、30歳前に発現し、6ヶ月より長期間にわたる慢性状態であり、明白な全身の医学的原因のない多くの身体的愁訴により特徴付けられる。これには、いくつかの異なる器官系を含み、そして4つの疼痛症状、2つの胃腸症状、いつの性的症状および1つの神経学的症状を含む。

2) 転換性障害：明白な全身的な医学的原因または神経学的原因を伴わない、説明できない感覚的愁訴または運動性愁訴。愁訴は、心理学的因子に関連するとして臨床家により評価される。

3) 心気症は、重篤な疾患を有するという不安への病的な没頭であるか、または重篤な疾患をすでに有しているという思い込みである。これは、身体症状の誤った解釈を伴い、そしてその個体がすでに冒されている疾患を除外する理学的検査および臨床検査からの証拠を有する。この不安または思い込みは、ここ6ヶ月以上の苦痛および／または機能的障害をもたらし、そして医学的な評価および保証により救済されない。

4) 身体醜形障害は、外見における想像上の欠陥に対する病的な没頭、または実際はわずかな外見的異常に対して極度に不釣り合いな関心である。これはしばしば、強迫性の行動（例えば、皮膚をつつくこと、確認のため何度も探すこと（reassurance seeking）、および鏡をチェックすること）と関連する（Phillips KA: Body dysmorphic disorder: diagnosis and treatment of imagined ugliness. J. Clin Psychiatry, 57 Suppl 80:61~4）。

【0027】

(身体表現性障害の疫学)

有病率の見積もりは、研究される集団によって変化する。明らかに、この障害は、一般的集団よりも臨床サンプルにおいてより発症率が高い。しかし、一般的集団においてさえ、有病率はかなり大きい。最近の2～3の研究はこのことを示している。

1) イタリア、フィレンツェの2つの近郊において通常の開業医により実行された地域研究において、著者らは、以下の1年有病率のデータを報告した：身体表現性障害が0.7%、転換性障害が0.3%、心気症が4.5%、そして身体醜形障害が0.7% (Faravelli Cら、Epidemiology of somatoform disorders: a community survey in Florence. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 32 (1) : 24~29 1997 Jan)。

2) 2つの地方の初期医療における身体表現性障害の有病率は、11.1%であった (Philbrick JTら、: The prevalence of mental disorders in rural office practice. J Gen Intern Med, 11 (1) : 9~15 1996 Jan)。

3) ロサンゼルス在住の中国系アメリカ人社会の調査によって、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disordersに特定されたのではないが、分離症候群として広く認識されている身体表現性障害である「神経衰弱症」の3.6%の有病率が示された。神経衰弱は、心気症および身体化障害と共通の特徴を有する。注目すべきは、これらの個体は、彼らの身体症状の原因として不安障害または抑うつを除外するようにスクリーニングされていたことである。

【0028】

(PTSDと身体化の関連)

身体表現性障害 (PTSDのような) は、反復性で未所望で扱いにくいまたは

不随意性の常同性の思考、認識および行動を含む。この類似性に加えて、PTSD、身体化および解離 (dissociation) が、同じ患者において頻繁に一緒に生じる。外傷性の経験を被った500例以上の個体の研究において、PTSD、解離、身体化および情動調節不全 (affect dysregulation) は、非常に相関関係がある (van der Kolk BA: Dissociation, somatization, and affect dysregulation: the complexity of adaptation of trauma. Am J Psychiatry, 153 (7補遺): 83~93 1996 Jul)。著者は、「PTSD、解離、身体化、および情動調節不全は、外傷に対する適合のスペクトルを示す。それらは、しばしば、一緒に生じるが、外傷を負った個体は、経時的に種々の症状の組み合わせに苦しむだろう。」と結論した。苦痛、最も極度なストレスの犠牲者は、頻繁に身体化およびPTSDの組み合わせを発症する (Priebe S; Esmaili S; Long-term mental sequelae of torture in Iran—who seeks treatment? J Nerv Ment Dis, 185 (2): 74~7 1997 Feb)。

【0029】

(身体表現性障害の病態生理学)

驚くべきことに、概して、身体表現性障害における局所の脳機能についての研究はほとんど存在しなかった。しかし、臨床疼痛および実験的疼痛において、局所の脳機能に対しては、PETスキャンニングおよび機能的MRI (functional MRI: fMRI) のような技術を用いて、多くの研究が存在する。同様に、身体表現性障害の神経化学についてよりも疼痛についての神経化学の方がよく知られている。疼痛の研究は、身体表現性障害の処置に関するアイデアの価値のある供給源である。しかし、明らかに、鎮痛薬は、それ自体では身体表現性障害についての処置ではなく、また身体表現性障害についての処置に鎮痛薬が必要というわけでもない。体性知覚に関する精神的苦痛が、疼痛およびここで言及される身体表現性障害の共通の特徴であるということは重要な関連である。

身体化障害における精神的苦痛を構成する生理的な機構は、疼痛知覚の（純粋に感覚的の局面に対立して）精神的の局面に関連する辺縁系核および通路に関与するようである。以下の節では、本発明に関する疼痛伝達についてのいくつかの因子を要約する。

【0030】

（GABA、グルタメートおよび疼痛）

いくつかの型の身体表現性障害を有する患者は、疼痛を経験する。脊髄における疼痛伝達および調節は、GABAおよびグルタメートにより強力に影響される。NMDA-レセプターが媒介するプロセスは、疼痛に対する過剰過敏性の状態の発達に関与する。「脊髄における増幅系（例えば、NMDAレセプター）に関与する情報は、有痛性応答が刺激に常に適合しているわけではないことの理由および仕組みを理解するのに向かうステップである。このような事象は、海馬における長期増強作用（LTP）のような他の可塑性の事象と平行である。」（Dickson AHら、: The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in transmission and modulation of pain in the spinal cord. Gen Pharmacol, 28 (5) : 633~8 1997 May）。最終的に、NMDA媒介増幅およびGABA媒介減弱の均衡（バランス）は、脊髄から脳へ伝達される疼痛シグナルの強度を決定する。Dicksonら（前出）は、炎症性状態において、GABA活性の増大がグルタメート活性の増大を相殺するが、神経障害性の疼痛の場合はそうではないということを観察した。これは、神経障害性の疼痛が、組織傷害および炎症に起因する疼痛よりもより耐えがたいかもしれないという臨床的観察と一致する。

【0031】

脊髄刺激を臨床的に用いて、例えば、ガン由来の難治性の疼痛を緩和する。動物モデルでは、脊髄刺激の効果は、後角でのグルタメートおよびアスパルテートの放出を減じること、ならびにGABAの放出を増大することである（Cui JGら、: Spinal cord stimulation attenua

tes augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. Pain, 73 (1) : 87~95 1997 Oct.)。これは、(NMDAレセプターの近傍において) GABAが多くグルタメートが少ないほど、鎮痛に関連するというアイデアを支持する。後角ニューロンの自発的な活動は、NMDAレセプター依存性機構を介して、GABAにより抑制され、そしてグルタメートにより増大される。GABA放出の増強は、経皮的電氣的神経刺激(TENS)の鎮痛の利点を部分的に説明する。ネコのモデルにおいて、末梢神経の電気刺激の鎮痛効果は、GABA-Aアンタゴニストであるピクロトキシンにより部分的にブロックされる—このことは、GABA-A媒介成分を示唆する(Jeong Yら、: Effects of iontophoretically applied naloxone, picrotoxin and strychnine on dorsal horn neuron activities treated with high frequency conditioning stimulation in cats. Yonsei Med J, 36 (4) : 336~47 1995 Sep)。

【0032】

脳および脊髄に關与する同様の研究に基いて、脳および脊髄に対する傷害に起因する中枢の疼痛は、グルタメート作動性の機構およびGABA作動性の機構の組み合わせに由来している。

【0033】

「最近の証拠により、中枢の疼痛、すなわち、中枢系の傷害による疼痛は、感覚視床と感覚皮質領域との間の混乱した神経伝達に起因し得ることが示唆される。中枢の疼痛は、グルタメート神経伝達に反対するかまたはGABA作動性神経伝達を増強するかのいずれかにより制御され得る。GABA作動性阻害の視床レベルおよび皮質レベルの両方での相対的な低機能が、それらの同じ領域において区分的に興奮性の高緊張(hypertonus)を導くことが推測される。2つの混合が、各患者を特徴付けるはずである。中枢の疼痛に対する薬理学的分析

のアプローチは、処置を最適化すべきであるという条件下では、現在まで、世界的に乏しい。」(Canavero S; Bonicalzi V: The neurochemistry of central pain: evidence from clinical studies, hypothesis and therapeutic implications. Pain, 74 (2~3): 109~14 1998 Feb)。

【0034】

(身体表現性障害の薬物処置)

身体表現性障害の間で、身体醜形障害は、最も確立された薬物処置であるSRIを有する(Phillips、前出; Phillips KAら: Efficacy and safety of fluvoxamine in body dysmorphic disorder. J Clin Psychiatry, 59 (4): 165~71 1998 Apr; Perugi Gら: Fluvoxamine in the treatment of body dysmorphic disorder (dysmorphophobia) Int Clin Psychopharmacol, 11 (4): 247~54 1996 Dec)。OCD (これも、多くの場合、SRIに反応する) に対する類似性の観点から、これはおそらく、驚くべきことではない。Phillipsは、ブスピロンまたは神経遮断薬での増強が、OCDにおいて同様に、身体醜形障害において有益であり得ることを指摘している。しかし、上記に示された研究者らは、処置された患者の約2/3しか、SRIでは改善されなかったと記述している。

【0035】

他の身体表現性障害について、様々な種類の抗うつ薬が最も頻繁に使用される。これらは、しばしば、患者が同時的な大うつ病または気分変調を有するため、保証されるが、これらは体性鬱病が明白な鬱病を伴わない場合に明らかに作用し得る。「仮面鬱病」または「抑鬱病等価物」の概念は、これらの応答を説明するために数十年間使用されてきた(Downes-Grainger Eら: Clinical factors associated with short

- term changes in outcome of patients with somatized mental disorder in primary care, Psychol Med, 28 (3) : 703~11, 1998年5月)。

【0036】

患者の身体症状および心配事が妄想的均衡に達する場合、この患者は、神経弛緩薬から解放され得る。もちろん、これらは、遅発性ジスキネジーのような問題のある長期の副作用を有する。

【0037】

何人かの患者は、鎮痛剤またはベンゾジアゼピンにより身体症状および心配事から過渡的に解放され得る。あいにく、耐性が生じる。処方薬依存性または乱用が生じ得る。

【0038】

身体醜形障害のためのSRIの使用は、有意な進歩を示し、従って、症状を拡大する多くの患者は、たとえその患者らが顕著な鬱病を示さなくても、抗鬱薬により利益を受けるということが認識される。それにもかかわらず、全ての患者がこれらの処置に応答するわけではない。身体化障害、転換性障害、および心気症について、現在までの薬物処置はほとんど満足のいくものではなかった。

【0039】

(発明の背景)

要約すると、PTSD、OCDおよび4つの身体表現性障害（身体化障害、転換性障害、心気症、および身体醜形障害）は、一般大衆の実質的部分の有意な窮迫および障害を生じる、集中的な繰返しの相同的な思考、知覚および行動によって特徴付けられる。広範に有効かつ耐性の薬物処置は、これらの神経心理学的障害を患っている患者の処置応答を有意に改善する。さらに、これは精神薬理学的において、抗鬱薬、抗不安薬、気分安定薬（例えば、バルプロ酸リチウム）および睡眠薬とは異なる、意味のある新しい処置選択肢を与える。従って、これは、これらの確立されたクラスの向精神薬のいずれかをを用いる処置に対する患者の部分的な応答の残余症状を処置する新規の方法を与える。

【0040】

(発明の要旨)

本発明は、以下を処置するための方法を、これらの症状が、反復性の未所望な、扱いにくいまたは不随意性の常同性の思考、知覚または行動を含む場合はいつも提供する：(1) 神経精神医学的障害(例えば、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、強迫性障害(OCD)、および身体表現性障害)(これらについて、この方法は特徴的な症状を軽減し得る)；ならびに(2) 他の神経精神医学的障害の症状(例えば、精神分裂病、大うつ病および双極性障害)。より一般的には、本発明は、任意の神経精神医学的障害(任意の不安障害、精神障害、気分の障害または身体表現性障害を含む)を処置するための方法を提供する。

【0041】

1つの局面において、本発明は、薬理学的薬剤を投与することによって、神経精神医学的障害を処置するための方法を提供し、これは、(i) GABA-Aレセプターにおいてアゴニストとして直接的または間接的に作用し、かつ(ii) 直接的か、間接的かまたは調節性のメカニズムによってNMDA型グルタメート神経伝達を減少する。特定の例には、N-アセチルホモタウリン酸カルシウム(アカムプロサート)、N-アセチルホモタウリン酸マグネシウム、N-アセチルホモタウリン酸の他の塩、GABAおよびNMDA型グルタメート神経伝達に対して類似の薬力学的効果を有するN-アセチルホモタウリン酸の誘導体、および肝臓、血液または脳において代謝されて、類似の薬力学的効果を有するN-アセチルホモタウリン酸または誘導体を生じる、プロドラッグが挙げられる。別の局面において、本発明は、GABA-A神経伝達を増加しそしてNMDA型グルタメート神経伝達を減少するように作用する1つ以上の薬理学的薬剤を組み合わせで投与することによって、神経精神医学的障害を処置するための方法を提供する。

【0042】

本発明はまた、メマンチン、マグネシウム、または非競争的NMDAレセプターアゴニストを、アカムプロサート、もしくは別の化合物、またはそれらの混合物(特に、前段落で列挙されたものを含む)(これは、同時に、NMDA型レセ

プターにおけるグルタメートに対するシナプス後応答を減少し、そしてGABA-A伝達を直接的または間接的に増加する)と組み合わせることによって、神経心理学敵将外を処置するための方法を提供する。好ましい実施形態において、マグネシウムが、非競争的NMDAレセプターアンタゴニストとして使用される。あるいは、GABA-Aアゴニストは、NMDAアンタゴニスト活性およびGABA-Aアゴニスト活性の両方を有する化合物と組み合わせられ得る。

【0043】

他の好ましい実施形態において、本発明は、マグネシウムが、神経精神医学的障害(不安障害(例えば、心的外傷後ストレス障害および強迫性障害)、身体表現性障害、気分の障害、精神障害、および未所望の、扱いにくい、または不随意性である、再発性の常同性の思考、知覚または行動を伴う他の障害を含む)を処置するために使用される薬理学的薬剤の効果を増強し得ることを記載する。NMDAグルタメート神経伝達を同時に減少し、そしてGABA-A神経伝達を増強するように作用するマグネシウムおよび薬理学的薬剤の相乗活性は、運動障害の処置において以前に示されている。(これは、同時係属出願第09/193,892号(これは本明細書中で参考として援用される)に詳述される)。従って、本発明において、マグネシウムは、NMDAグルタメート神経伝達を同時に減少し、そしてGABA-A神経伝達を増強して、神経精神医学的障害を処置するように作用する薬理学適薬剤と組み合わせられる。

【0044】

他の実施形態において、NMDAレセプターアンタゴニストとして作用する薬剤と、GABA-A神経伝達を促進する(GABA-Aレセプターアゴニストを作用することによって、GABA-A放出を増加することによって、シナプスからのGABAの再取込みを阻害することによって、またはGABA-Aレセプター刺激に対するシナプス後応答を増加することによって)1つ以上の薬剤との任意の組み合わせ(マグネシウムを含むかまたは含まない)は、神経精神医学的障害の処置のために使用され得る。

【0045】

NMDA型グルタメートレセプターアンタゴニスト、GABAアゴニストおよ

びマグネシウムとして作用する丸剤複合剤は、この併用治療剤の送達のための特定のビヒクルとして提案される。さらに、他の経口調製物が提案され；混合物がシロップ、エリキシル、または時間性放出カプセルの形態で送達され得る。後者は、この混合物の用量の作用の持続時間を延長するための1つの方法として提案される。

【0046】

最後の実施形態において、極度のストレスに曝された個体におけるPTSDの発症を予防するために、NMDAアンタゴニズム活性およびGABA-Aアゴニズム活性の両方を有する薬剤または薬剤の組合せが使用される。あるいは、急性ストレス反応の症状が継続することまたはPTSDに発展することを予防するために、NMDAアンタゴニズムおよびGABA-Aアゴニズムを組合せた組成物が使用される。これらの薬剤を、極度のストレスの後か、または心的外傷後ストレス障害の合併症としての物質乱用（例えば、アルコール症）の発症を予防するために使用することが特に好ましい。

【0047】

(定義)

「有効な」：用量を参照して本明細書中で使用される場合「有効な」とは、神経精神医学的障害の症状を発現する個々の患者に対してあつらえられた、許容できる副作用を伴って、任意の付随する症状において減少または改善を生じるに十分な、薬理学的に活性な薬剤の特定量を投与することをいう。経験的には、1日あたり3～4回333mgから666mgの範囲で投与されるアカムプロサートの用量が有効である。投与される薬学的薬剤の最適用量が、1つ1つの個体で変化するということを、当業者は理解する。個々の患者における投薬量は、患者の身長、体重、問題の薬物の吸収速度および代謝速度、および処置される障害の段階、ならびに同時に投与される他の薬理学的薬剤が何かということを考慮されるべきである。

【0048】

「非毒性」：本明細書中で使用される場合、「非毒性」とは、一定の用量の問題の薬物の投与であって、ここで組成物中の活性成分が、その薬物を投与される

患者に許容できないか、または投薬の継続の禁忌と医師により判断される副作用を生じない投与をいう。

【0049】

「アカムプロサート」：本明細書中で使用される場合、「アカムプロサート」とは、カルシウムN-アセチルホモタウリネート (N-acetylhomotaurinate) をいう。これら2つの用語は交換可能に使用され得る。「N-アセチルホモタウリネート」および「アセチルホモタウリネート」は、交換可能に使用される。

【0050】

「アカムプロサートおよび関連化合物」：「アカムプロサートおよび関連化合物」とは、以下をいう：カルシウムアセチルホモタウリネート、マグネシウムアセチルホモタウリネート、N-アセチルホモタウリネートの他の塩、およびアセチルホモタウリン塩基、ならびにGABA-A型およびNMDA型のグルタメート神経伝達に関して同様の薬力学的活性を有する、ホモタウリンまたはアセチルホモタウリンの誘導体、ならびに血液、肝臓、または脳において代謝されて、アセチルホモタウリネートまたはGABA-A型およびNMDA型のグルタメート伝達に関して同様の薬力学的活性を有する誘導体を与えるプロドラッグ。アカムプロサートは、NMDAレセプターにおいてグルタメートにより刺激されたニューロンの細胞内応答を減少し、そして少なくとも部分的には、シナプス前部のGABA-B阻害性自己レセプター (autoreceptor) に対するアンタゴニスト効果により、GABA-A伝達を増強する。表現の簡便さのために、本明細書中で使用される場合以下のような類義としてみなされるべき種々の用語により、アカムプロサートおよびCNS薬力学を有する同様の化合物をいう：「GABAアゴニストおよびNMDAアンタゴニスト」、「GABA-AアゴニストおよびNMDA-アンタゴニスト」、「GABA伝達を増大させる薬剤およびNMDA型グルタメート伝達を減少させる薬剤」、「GABAアゴニストおよびグルタメートアンタゴニスト」および「GABA伝達のアップレギュレーターおよびNMDA型グルタメート伝達のダウンレギュレーター」。

【0051】

「GABA-A伝達」：「GABA-A伝達」とは、GABAによるGABA-Aレセプターの活性化に関連する薬力学的現象をいう。GABA-A伝達の増強は、GABAの放出の増大、その代謝の減少、シナプスからのGABAの再取りこみの減少、レセプター結合の増大、またはレセプター結合の細胞効果の増大を包含し得る。

【0052】

「GABA-Aレセプターアゴニスト」：「GABA-Aレセプターアゴニスト」とは、本明細書中で使用される場合、（上記で定義されるような）GABA-A伝達を増強し得る分子をいう。

【0053】

「NMDAレセプターアンタゴニスト」：本明細書中で使用される場合、「NMDAレセプターアンタゴニスト」とは、グルタメートに対するNMDA型グルタメートレセプターのシナプス後応答を阻害するかまたは減少させる任意の分子である。

【0054】

「NMDA型グルタメート神経伝達」：「NMDA型グルタメート神経伝達」は、シナプス前に、レセプター結合部位において、イオンチャネル内で、細胞膜内で、またはニューロン内部のいずれで作用しようとも、NMDAグルタメート伝達を減少させる任意のものを広く参照するために、本明細書中で使用される。これには、NMDAレセプターを有するシナプスにおいてグルタメート放出を減少するか、NMDAレセプターに対するグルタメートの結合を変更するか、またはNMDAレセプターの数を変更する任意のものを含む。

【0055】

「神経精神医学的障害」：本明細書中で使用される場合、「神経精神医学的障害」とは、「精神的障害」または「精神医学的障害」と同義で使用され、用語「神経精神医学障害」は、当該分野で公知である以下を含む：任意の不安障害（例えば、パニック発作、広場恐怖症、広場恐怖症を伴わないパニック障害、広場恐怖症を伴うパニック障害、パニック障害の病歴を伴わない広場恐怖症、特異恐怖症（Specific Phobia）、社会恐怖症（Social Phob

ia)、強迫性(Obssive-Compulsive)障害、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、全般的医療状態(General Medical Condition)に起因する不安障害、および物質誘導性不安障害ならびに他に特定されない不安障害)、任意の精神病的障害(例えば、精神分裂病、分裂病様障害、分裂感情性障害、妄想性障害、短期精神病性障害、共有精神病障害、全般的医療状態に起因する精神病性障害、および物質誘導性精神病性障害ならびに他に特定されない精神病性障害)および任意の気分障害(大うつ性障害、気分変調性障害、他に特定されない抑うつ性障害、I型双極性障害、II型双極性障害、循環病、全般的医療状態に起因する気分障害、物質誘導性気分障害および他に特定されない気分障害)。「神経精神医学的障害」は、任意の神経学的疾患または精神的障害を参照するために本明細書中で使用され、これらの疾患または障害において、主な症状は反復した未所望か、侵入性か、または不随意で常同性の、思考、知覚、または行動の発生である。これらの障害の例示的な症状としては、具体的には、強迫観念、疾患の恐怖についての反すう思考、心的外傷後「フラッシュバック」、身体的疾患の非存在下での再発性の痛みの経験、強迫行為、およびチックが挙げられる。特徴としてこのような症状を伴う特に好ましい精神的障害としては、強迫性障害(OCD)、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、心気症、疼痛障害、および身体化障害が挙げられる。このような症状を有し得る他の好ましい精神的障害としては、精神分裂病、大うつ病、および双極性障害が挙げられるがこれらに限定されない。このような症状により特徴付けられる神経学的障害としては、チック、ジルド・ラ・ツレット症候群(TS)、および焦点失調症(focal dystonia)が挙げられ、このような症状を有し得る他の神経学的障害としては、ハンティングトン病が挙げられる。

【0056】

「心的外傷後ストレス障害」：用語「心的外傷後ストレス障害」または「PTSD」は、破局的出来事に対する即座の反応または遅れた反応を特徴とする不安障害を記載するために本明細書中で使用される場合、外傷、精神病性無感覚、または外傷に付随する刺激の回避を再び体験すること、および増加した覚醒を特徴

とする。再体験の現象としては、外傷を思い出させるものに対する、集約的な記憶、フラッシュバック、悪夢、および心理学的および生理学的な苦痛が挙げられる。このような反応は、不安を生じ、そして患者の生活の質ならびに身体的および感情的な健康に対して、慢性的および急性の両方の有意な衝撃を有し得る。

【0057】

「強迫性障害」：「強迫性障害」または「OCD」は、個体に著しい苦痛を引き起こすに十分な、再発性の強迫観念または強迫行為を特徴とする不安障害である。これらは多大な時間を必要とする、すなわちこれらは個人の通常の機能、社会活動、または関係を有意に阻害する。強迫観念は、心の中に入り、そして持続的で、侵入的で、かつ歓迎されない、再発性の考え、思考、想像、または衝動である。この思考を無視するか鎮圧する試み、またはこれらを何か他の思考もしくは行為で無効にする試みがなされている。個人は、これらを自分自身の心の産物として認識する。強迫行為は、強迫観念に対して行われる反復性の目的のある行動であり、そして不快感または何か非常に恐ろしい出来事もしくは状況を無効にするかまたは予防することを意図している。一般的な強迫観念は、汚染という思考に関係する；過剰な手洗いは一般的な強迫行為である。

【0058】

「遅発性ジスキネジー」：本明細書中で使用される場合「遅発性ジスキネジー」は、遅延性失調および長期の神経弛緩薬の使用に関する他の運動障害を含むことを意味する。略語TDが、用語「遅発性ジスキネジー」の代わりに使用され得る。

【0059】

「トゥレット症候群」：「トゥレット症候群 (Tourette's syndrome)」は、本明細書中で使用される場合、「ジル・ド・ラ・ツレット症候群」、「トゥレット症候群 (Tourette syndromes)」、「トゥレット障害」、および同様の表現を用いる症候群である。略語TSが、これらの用語のいずれかの代わりに使用され得る。

【0060】

「眼瞼痙攣」：本明細書中で使用される場合、「眼瞼痙攣」は、眼瞼痙攣なら

びに顔および／または首の失調との組合せであるメージェ症候群を含む。

【0061】

「チック障害」：「チック障害」とは、本明細書中で使用される場合、突然の反復性の運動、身振り、または発声をいい、これらは目的のある行動の断片を模倣していることがしばしばである。チックは、常同姓で反復性であるが不規則にリズムカルで不随意性な運動を特徴とする。これらは、運動チックおよび声（音声）チックの両方を含む。チック障害としては、例えば、単純性チック、複合性チック、および発声を伴う複合性チックとして定義されるジル・ド・ラ・ツレット症候群が挙げられる。

【0062】

「行動障害」：「行動障害」は、本明細書中で使用される場合、発声を含む全ての形態の異常かつ不随意性な行動をいうために使用される。行動障害としては、例えば、遅発性ジスキネジー（TD）、チック、ジル・ド・ラ・ツレット症候群（TS）、パーキンソン病、ハンティングトン病、および焦点失調（例えば、眼瞼痙攣）が挙げられる。

【0063】

（発明の詳細な説明）

本発明は、任意の神経精神医学的障害（例えば、任意の不安障害、任意の精神病性障害、任意の気分障害、または任意の身体表現性障害）の処置に関し、ここで主な症状は、反復性で、未所望の、侵入性かもしくは不随意性な常同性の思考、知覚、または行動の発生である。特に、本発明は、PTSD、OCDおよび身体表現性障害を含む神経精神医学的障害の処置、ならびにこのような反復性の思考、知覚、および行動が他の障害（例えば、精神分裂症、大うつ病、および双極性障害を含む）の症状として生じる場合のこれらの処置を提供する。本発明の1つの局面において、本発明者は、禁欲性アルコール中毒の処置のために、そしてより最近では行動障害の処置のために使用され（係属中の特許出願、出願番号09/006,641を参照のこと）、神経精神医学的障害の処置での使用を意図されない試薬が、神経精神医学的障害に関連する還元症状（reducing symptoms）において有効であることを発見した。

【0064】

数年前、本発明者は、遅発性ジスキネジー、他の神経弛緩薬誘導性の行動障害、およびこれらに類似する自発的な行動障害が、脳幹神経節を含む神経回路において非線形振動の形態を示すこと、ならびにこの振動が興奮性神経伝達をブロックする試薬によって減少され得ると仮定した。PETスキャン研究は、TDを有する精神分裂症の患者において、淡蒼球および主要な運動皮質中の代謝の増加を示したが、TDを有さない患者においては示さなかった（Pahlら、J. Neuropsych Clin Neurosci 7:457, 1995）。このことは、非線形振動として機能するTDが、運動皮質回路における機能亢進と関係があることを示唆する。

【0065】

上記のように、本発明者は、線条を通る運動制御回路において利得を減少させるように作用する試薬が、TDおよび関連する運動障害（例えば、トゥレット症候群およびチック）に対して有益な作用を有し得るという仮定を前進させた。GABAは、線条における阻害性神経伝達物質である。本仮定の裏付けは、直接的または間接的にGABAレセプターを刺激する試薬が神経弛緩薬誘導性の運動障害を減少し得ることを示す、動物の証拠（Gaoら J. Neural Transmission 95:63, 1993; Stoessl, Pharmacol. Biochem. Behav., 54:541, 1996）から生じる。神経弛緩薬誘導性の運動障害を有するラットは、グルタミン酸デカルボキシラーゼ（GABAの産生におけるラット限定酵素）の線条体レベルの減少を示す（Delfsら、Exp. Neurol., 133:175, 1995）。

【0066】

本発明者は、本発明の生化学的機構を制限することなく、仮定された振動性回路における利得を減少するように作用する薬物が、遅発性ジスキネジーの不随意性運動を減少することを提案する。GABA、グルタミン酸塩、およびドーパミンは、回路における主要な神経伝達物質である。ノルエピネフリン、セロトニン、アセチルコリン、および内因性アヘン剤を含む他の神経伝達物質は、振動性回路に対して間接的な作用を有すると仮定される。本発明者の同時継続中の特許出

願、出願番号08/861, 801および09/193, 892 (この教示は、本明細書中で参考として援用される) において、本発明者は、興奮性神経伝達物質の特定のアゴニストが、TDに関連する行動障害および認知障害の両方、遅発性失調、ならびに関連する行動障害を処置する際に有効であることを開示した。本出願において本発明者は、非限定的な様式で、振動性回路における利得を減少するように作用するアンタゴニスト型薬剤を使用して、広範な種別に分類される広範な種々の神経精神医学的障害を処置し得ることを提案する。この仮定の裏付けが、以下に記載される。

【0067】

(神経精神医学障害と運動障害との関係)

PTSDとチックとの間には、注目に値する類似性が存在する。PTSDと同様に、チックは、反復性不随意の常同性的現象 (すなわち、PTSDの場合の思考および想像、ならびにチックの場合の単純な目的のない運動) を含む。両方の場合において、新皮質の表示 (neocortical representation) は、線条体または辺縁系の入力によって活性化される。チックは、意識的な努力によって一時的に抑制され得る。しかし、その努力を止めるか、または抑制の努力にもかかわらずチックが現れる場合、しばしばその頻度またはリバウンドがリバウンドする。同様の現象がPTSD現象の実験モデルの侵入性心象によって証明されている。苦悩を与えるフィルムの画像の対象によって思い起こされる (Davies MI; Clark DM: 思考抑制は、類似の心的外傷後侵入によるリバウンド効果を生じる。Behav Res Ther, 36: 571~82, 1998 6月)。

【0068】

OCDはまた、運動障害と強く関連している。OCDは、Gilles de la Tourette症候群 (トゥレット症候群、TS) ならびにシドナム舞踏病およびハンティングトン病を含む幾つかの他の基本的な神経節疾患と関連している。OCDと運動との間の関連についての強力な証拠が存在する。TSを伴う患者におけるOCDの発生の見積が5%から50%以上まで変化する間、全体的に見積が一般的集団におけるOCDの罹患率より有意に高い。OCDとTSと

の間で共有される臨床的特徴は、「症状の増大および衰退、発症時の初期年齢、自我-筋緊張異常行動（すなわち、個体の意識的優先に対して反対の行動）、うつ病および不安による悪化、ならびに同じファミリーにおけるそれらの発生」（RobertsonおよびYakely、前出）を含む。遺伝研究は、幾らかのファミリーにおいて、表現型的に、TS、OCD、または両方として表現され得る単一の常染色体の優性遺伝子が存在することを示唆する。TSは、最もよく、ドーパミンアンタゴニストで処置され、そしてOCDはセロトニン再摂取インヒビター（SRI）で処理される。しかし、ドーパミンアンタゴニストの添加は、OCDにおけるSRIの治療的効率を増大し得、SSRIの添加はTSにおけるドーパミンアンタゴニストの効率を増大し得る。これらの考慮の全ては、OCDおよびTSについての重複する生理学的機構が存在するという考えを支持する。

【0069】

チックおよびOCDの両方とも、A群β-溶血性連鎖球菌-PANDAS症候群-連鎖球菌に関連する小児自己免疫障害の感染に対する自己免疫反応のCNS効果によって生じ得る（Swedo Seら：Pediatric Autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections：最初の50症例の臨床的記載。Am J Psychiatry、155：264-71、1998 2月）。同様に、外傷性脳傷害は、チックおよびOCD症状の同時の新たな発症を導き得る（Krauss JK；Jankovic J：Tics secondary to craniocerebral trauma. Mov Disord、12：776-82、1997 9月）。

【0070】

OCD症状を、眼瞼痙攣、基本的神経節機能不全によって引き去れる焦点失調、および片側顔面の痙攣、末梢神経不全による皮相的に同様の症状を伴う症候群、を伴う患者間で比較した。眼瞼痙攣患者は、症状チェックリスト上に有意により多くのOCD症状を有した（Broocksら、；Higher prevalence of obsessive-compulsive sympto

ns in patients with blepharospasm than in patients with hemifacial spasm. Am J Psychiatry, 155:555-7, 1998 4月)。

【0071】

OCDは、TSと関連しているだけでなく、強迫現象はチックと共通の臨床的特徴を共有する。両方とも、反復性で、常同性の不随意性現象に関する。OCDの場合、これらは思考であるか、または目的のある一続きの運動（強迫儀式）であり；チックの場合、それらはより単純で目的のない運動である。両方とも、辺縁系または線条体の入力による新皮質の表示の活性化に関する。

【0072】

上で注意したように、チック、OCDの強迫および儀式、PTSDの侵入性思考および想像の間には臨床的類似性および生理学的類似性が存在する。チックおよびOCDの病態生理学的関連、疫学的関連、および臨床的関連は、PTSDとチックとの関連より幾分か強いが、PTSDおよびOCDの両方とも、チックと関連し得る。それ故に、チックに有用な処置はPTSDの侵入性現象に有用であり、そしてそれらがPTSDにおいて有用である場合、それらはまた、OCDの強迫観念および強迫行為において有用であると結論付けた。

【0073】

運動障害と身体表現性障害との間の連結は、身体表現性障害、PTSDおよびOCDの間の相関を通してなされ得る。幾つかの関連研究は以下の通りである：

1) Rogersらは、不安障害を伴う654人の患者のサンプルにおける身体表現性障害の罹患率を研究した。36人(5.5%)の被験体が、過去または現在の身体表現性障害を有した。身体表現性障害を伴う被験体は、心的外傷後ストレス障害の病歴を有意に有するようであった(22%対8%)。(Rogers MRら: Prevalence of somatoform disorders in a large sample of patients with anxiety disorder. Psychosomatics, 37(1):17-22 1996 1~2月)。

【0074】

2) 徹底した婦人科学的評価によって説明されていない慢性骨盤痛を伴う女性を、痛みがないかまたは身体の幾らか他の領域において痛みを有するコントロールと比較した。慢性骨盤痛を伴う女性は、他の2つの群のいずれかより、はるかに高い率の過去の性的虐待を有した (Collett BJら: A comparative study of women with chronic pelvic pain, chronic nonpelvic pain and those with no history of pain attending general practitioners. Br J Obstet Gynaecol, 105 (1) : 87-92 1998 1月)。

【0075】

3) 偽発作 (非癲癇性発作) を伴う45人の患者の研究 (偽発作診断は、同時のビデオ記録およびEEG記録によって確認される) は、心的外傷後ストレス障害の49%の罹患率を示した (Bowman ES; Markand ON: Psychodynamics and psychiatric diagnoses of pseudoseizure subjects. Am J Psychiatry, 153 (1) : 57-63 1996 1月)。

【0076】

4) OCDを伴う442人の患者の研究は、12%が身体異型障害の同時診断を有することを明らかにした。著者らは、この2つの障害が「強く関連している」と結論付けた (Simeon Dら: Body dysmorphic disorder in the DSM-IV field trial for obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry, 152 (8) : 1207-9 1995 8月)。上で注意したように、後の研究は、SRI (OCDのための処置の主流) が身体異型障害の処置において有効であることを示した。

【0077】

5) 婦人科学評価によって説明できない慢性骨盤痛を伴う女性は、PTSDを伴う女性に見られるのと同じ視床下部-下垂体-副腎調節の異常性を示す。正常なコントロールと比較した場合、両方の場合において、副腎はACTHに応答し

てコルチゾールを産生せず、コルチゾールは低容量のデキサメタゾンでより抑制する (Heim, Cら: Abuse-related posttraumatic stress disorder and alternations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with chronic pelvic pain. psychosom Med, 60 (3) : 309-318 1998 5~6月)。

【0078】

6) 256人の大学生の研究は、自己報告された神経性嚙癖およびチック (彼ら身体的感覚の自覚) と彼らの不安のレベルとの間のポジティブな相関関係を示した。(Woods DWら、: Habits, tics, and stuttering. Prevalence and relation to anxiety and somatic awareness. Behave Modif, 20 (2) : 216-225 1996 4月)。因果関係の方向性は明らかではないが、この関連性は、共通して根底にある生理学的な障害 (disturbance) が、個体をチックに罹患しやすくする、および身体的症状の増幅の素因になるという両方の考えと一致する。

【0079】

まとめると、このような研究は、外傷がPTSDおよび種々の身体型障害の両方、およびしばしば、この2つの組み合わせを誘導し得ることを示唆する。心気症 (身体の異型障害) とOCD (特に強迫観念を伴う) との間で症状における重複が存在する。同様に、チックとOCD (特に強迫行為を伴う) との間で症状における重複が存在する。心気症または身体の異型障害を有する個体は、病気についての; またはその出現についての脅迫的な思考を有する。チックの症状は、単純な強迫行為と共通点がある。これらの状態の全てにおいて、再発性、同常性、未所望、侵入性または付随意性の思考、知覚または行動が存在する。さらに、全ては、増加した不安に関連する。これらの特色は、いくつかの状態の重複する病態生理を示唆する。異なる傷害の間の症状および機構における重複は、PTSD、チックおよびOCDに効果的な処置がまた、身体型障害に対して有利であるこ

とを示唆する。

【0080】

(体性痛から身体化への、不明確な飛躍)

疼痛伝達および調節の生理学に基づいて、薬物の投与量が十分である場合、体性痛が組み合わされたGABA-AアゴニストおよびNMDA-グルタメートアンタゴニストポリペプチドを有する薬物に应答することを期待する(Canavero S; Bonicalzi V: 前出)。しかし、PTSD、OCDおよびチックに対するそれらの類似性を有し、そして反射神経ループによる推定上の発生を伴う徴候の身体化は、体性痛伝達に有意に影響するのに十分ではないそのような薬物の量に应答し得る。実際に、本発明者が運動障害のために個人的にアカムプロサートで処置した5人の患者は全員、症状として疼痛を伴う併発性の病気を有した。運動障害のためにそれらが1日に数回を要するアカムプロサートの用量(333~666mg)に由来する鎮痛効果を、だれも報告しなかった。

【0081】

上記の考察に基づいて、本発明者は、適切な割合で組み合わされたGABA-AアゴニストおよびNMDA-グルタメートアンタゴニストの効果を有する薬物が非毒性投与量で、および一般的な鎮痛と必ずしも関連しない用量で、身体型障害を軽減することを提示する。当然のことながら、疼痛ではない症状に対するこれらの薬物の効果は、GABA、グルタメートおよび脊髄疼痛伝達に対する動物実験により全く意味されない。

【0082】

(神経精神医学的障害の処置)

この実験および上記の推理に基づいて、本発明者は、PTSDを有する患者にアカムプロサートを投与した(実例報告1を参照のこと)。この患者は、副作用を伴わずに、用量関連様式でPTSD症状の有意な軽減を享受した。PTSD症状の応答は、気分および不安のレベルの非特異的な変更に起因しなかった。実際、患者は、彼女が憂鬱になるかまたは不安を感じた日に、フラッシュバック、外傷性記憶および情動的無感覚の軽減を経験した。フラッシュバックの頻度、外傷性事象についての侵入性思考、および精神的無感覚の領域において、改善を経験

した。さらに、この患者は、外傷性事象についてより自由に話し得、そして自己障害性行動および彼女の驚愕反応の重症度における減少を示した。

【0083】

以前のそして同時系属中の一部継続特許出願（通し番号第09/193,892号）において、本発明者は、組み合わせられたGABA-Aアゴニスト/NMDA-グルタメートアンタゴニストであるアカムプロサートが、チックの処置において著しい利点を有することを示した。この利点は、マグネシウムの添加により増強された。アカムプロサートでの処置の利点はまた、NMDA-グルタメートアンタゴニスト（例えば、メマンチン）の添加により改良され得た。別の局面において、アカムプロサートでの処置の利点は、別のGABA-Aアゴニストの同時投与により改良され得た。当業者は、NMDAアンタゴニストまたはGABA-Aアゴニストであるマグネシウムが、アカムプロサートとだけではなく、NMDAアンタゴニスト活性またはGABAアゴニスト活性の両方を有する任意の薬剤（または薬剤の組み合わせ）と組み合わせられ得ることは、認識される。運動障害を処置する場合、本発明者はまた、GABA-A作用およびNMDA作用の相乗作用が、マグネシウムを有してもまたは有さなくても、アカムプロサートが非毒性用量での有意な治療作用を提供することを可能にしたことを観察した。さらに、この効果の相乗効果は、対応する毒性の相乗効果の非存在下で観察された。ひいては、本発明者は、毒性の相乗効果を伴わないこの効果の有利な相乗作用が、GABA-AアゴニストおよびNMDA-グルタメートアンタゴニストの組み合わせられた使用で生じ、精神神経医学的障害を処置することを提唱する。

【0084】

本発明において、本発明者は、グルタメートに対するNMDA型レセプターのシナプス後性応答をも減少するGABA-レセプターアゴニストであるアカムプロサートが、PTSD、OCD、身体型障害（身体化障害、転換性障害、心気症および身体異型障害）ならびにうつ病、躁病および精神分裂病を含む他の神経精神医学的障害に関連する症状を減少または回復し得ることを開示する（これらの障害が反復性の常同性思考、知覚および行動に関連する症状を有する場合）。1つの重要な例は、大うつ病であり、この頻度は、罪悪感または悲観的なテーマに

対する反復思考に関連する。

【0085】

あるいは、アカムプロサートおよび関連する化合物を使用して、症状（例えば、運動障害と関連する反復性、未所望、不随意性または侵入性、常同性の思考、知覚または行動）を処置し得る。そのような症状を示し得る運動障害のいくつかの例としては、トゥレット症候群、焦点失調、ハンティングトン病、パーキンソン病、シドナム舞踏症、全身性エリテマトーデスおよび薬剤誘導性運動障害が挙げられる。

【0086】

本発明の理論に従うと、NMDAタイプグルタメート伝達に対するアンタゴニスト効果と同時のGABA-Aアゴニストは、神経精神医学障害（PTSDを含む）と関連した症状および伸長（extension）OCDおよび身体表現性障害による症状の重症度を減少する。さらに、本発明者は、（i）NMDAタイプグルタメート神経伝達を減少し、かつ（ii）GABA-Aレセプター神経伝達を増加する、アカムプロサートおよび他の薬剤が、PTSD、OCD、身体表現性障害および他の神経精神医学的障害の処置に有用であることを提案する。

【0087】

非毒性投薬時の、同時相乗GABA-Aアゴニスト作用およびNMDAアンタゴニスト作用を有する薬物のクラスは、神経精神医学的障害に対する大きな新規のクラスの治療剤を表す。本発明者は、精神薬理学における「ブレイクスルー」としてのこれらの薬物の概念の新規性を主張する。進歩した原理は、多くの重要な神経精神医学的障害が、皮質、線条、および視床を通る神経精神医学的神経ループの異常な活性を含むことである。これらのループの異常な活性は、再発性、常同性、および未所望、侵入性、または不随意性の思考、知覚、および行動を生み出す。扁桃および後部帯状領域のような辺縁系の構造は、これらの回路の一部であるか、またはこれらに影響する。それらの主要な伝達としてのGABAまたはグルタメートを有するシナプスは、これらの回路の一部である。あるいは、GABAおよびグルタメートは、これらの回路の2つ以上のシナプスにおいてトラフィック（traffic）を調節する。辺縁系または脳幹神経節におけるGA

BAの過剰または不足は、神経精神医学的障害に寄与し得る。GABA-Aアゴニスト作用（抑制性的影響を増加する）が、NMDAアンタゴニスト作用（興奮性的影響を減少する）と組み合わせられるので、回路における利得は、二つ以上のシナプスにおいて減少し、全体として回路における活性の実質的な減少に導く。これらの皮質-線条-視床回路における再発性の活性を含まない正常な神経トラフィックは、症状生成に対する原因の活性よりも少ない程度に影響する。これは、正常なトラフィックが、多くのシナプスにおいて影響しないのであてはまる。さらに、本出願によって含まれるこれらの薬物のうちのいくつかは、個々のシナプスにおける正常な活性を、それらが過剰な活性を減少するほど大きくは減少し得ない。

【0088】

本明細書に開示される発明は、幅広い範囲を有し、これには、特定の治療目的のための作用の特定の組合せを有する薬物の使用を含む。種々の異なる化合物および送達系が本発明を具体化するために使用され得ることが当業者に明かである。薬剤は、二つの活性部分（一方がNMDAアンタゴニストで他方がGABA-Aアゴニスト）を用いて合成され得る。あるいは、薬力学的性質の所望の組合せを有する薬剤は、それらの吸収、薬物動態学、または血液脳関門を横切る能力を改良するために改変され得る。薬剤は、吸収の信頼性または投与の便利さを改良するために、種々の送達系によって送達され得る。

【0089】

アカムプロサート（N-アセチルホモタウリン酸カルシウム）は、N-アセチルホモタウリンのカルシウム塩、アミノ酸タウリンの誘導体（タウリンは、アミノエタンスルホン酸である。ホモタウリンは、アミノプロパンスルホン酸である。アセチルホモタウリンは、N-アセチルアミノプロパンスルホン酸である）である。これは、アルコールに対する欲求を減少するかまたは抑制するために禁断アルコール依存症の処置において臨床的に使用される。アカムプロサート（これは、抑制性神経伝達GABAに化学的に類似する）は、GABAアゴニスト（特に、GABA-Aレセプターにおいて）である。さらに、このアカムプロサートは、NMDAタイプグルタメートレセプターのシナプス後応答を減少し、そして

電位作動チャネルによるカルシウム流入を減少する (WideおよびWagstaff, Drugs, 53:1039~53, 1997)。

【0090】

アカムプロサートは、その低い毒性のために、神経精神医学的障害に現在利用され得る医薬品を用いて処置する場合、非耐性の副作用を経験する患者を処置する際における使用について特に魅力的な薬物である。3,338人の患者を含むアルコール依存症処置のための制御された試行において、アカムプロサートは、重篤な医療的なまたは神経学的な副作用を有さなかった。実際、被験体の脱落者の割合は、アカムプロサートを受容するグループおよびプラシーボを受容するグループにおいて同一であった (WildeおよびWagstaff, Drugs, June, 53(6):1038~53, 1996)。多くの患者は、SRI (現在の標準的な処置である) から非耐性の副作用を経験する。アカムプロサートは、SRIに置き換えて、またはSRIの効力を増強するために、のいずれかで使用され得、より少ないより良い耐性の投薬の使用を可能にする。

【0091】

GABA (GABA-Aレセプターによる) およびグルタメート (NMDAレセプターによる) を含む運動制御回路に関する上記仮説は、GABA-AアゴニストおよびNMDAタイプグルタメートアンタゴニストである任意の薬剤が、神経精神医学的障害を寛解させ得ることを意味する。アカムプロサート (N-アセチルホモタウリン酸カルシウム) は、PTSDの処置における効力のヒトにおける直接の証拠を提供するこのような薬物の特定の例である。このような薬物の他の例には、N-アセチルホモタウリンの他の塩、GABA-AおよびNMDAタイプグルタメート伝達に対して類似の効果を有するホモタウリンおよびアセチルタウリンの誘導体、ならびに肝臓、血液、または脳において代謝されて、類似の薬力学的特性を有するN-アセチルホモタウリネートまたは関連化合物を生成するプロドラッグが挙げられる。

【0092】

従って、本発明の好ましい実施形態は、神経精神医学的障害の処置のために患者に効果的で非毒性の投薬でのホモタウリンおよびN-アセチルホモタウリンの

誘導体を提供する。胃腸管から容易に吸収されるアカムプロサートの誘導体の特に好ましい。アカムプロサートは、アセチルホモタウリン酸イオンの極性、親水性の特徴の一部起因して、GI管から不規則に吸収される。薬物の特定の誘導体が、より脂質親和性であるために、より良く、より容易に吸収され得ることが当該分野で周知である。例えば、アセチルタウリン酸イオンから調製されるエステルは、より脂質親和性であり、従って、腸粘膜の膜を通るより大きくより予測可能な吸収を有する。このようなエステルが、非毒性であり、自然に身体内において代謝される（例えば、血液、肝臓または脳において酵素によって切断される）場合、アセチルホモタウリン酸イオンの脳への信頼性における送達のためのビヒクルとして特に好ましい。さらに、上記のような誘導体は、アカムプロサートに回答する任意の神経精神医学的障害を処置する際に、適切な投薬において等しいまたはより大きな効力を有する。あるいは、薬物は、より良い吸収のための脂質親和性分子に共有結合され得る。

【0093】

一般的に、アカムプロサートの改良された送達を有する任意のプロドラッグはまた、本発明に従う送達の好ましい手段である。アカムプロサートの特に好ましい形態は、長い半減期を有するアカムプロサートの誘導体である。アカムプロサートのこのような誘導体は、アカムプロサートよりも臨床的に優れる。なぜなら、アカムプロサートが使用される場合に必要とされる、一日当たり3または4回よりもむしろ、毎日一回で摂取し得るからである。アカムプロサートまたは関連する医薬品の半減期を長くするためのさらなるアプローチは、それを時間放出カプセルで送達することである。

【0094】

別の好ましい実施形態において、薬学的因子は、GABAレセプターアゴニストとして作用し、そして間接的または調節的機構によりNMDAレセプター機能を減少させるようにも作用する因子の群から選択される。これらの因子としては、例えば、非限定的様式において、アカムプロサートカルシウム (acamp r o s a t e c a l c i u m) (カルシウムN-アセチルホモタウリネート)、他のN-アセチルホモタウリネートの塩（例えば、マグネシウムN-アセチルホ

モタウリネートまたはリチウムN-アセチルホモタウリネート)、アセチルホモタウリン塩基、GABAおよびグルタメート伝達に対して同様の薬力学的作用を有する他のホモタウリン誘導体、ならびに肝臓、血液または脳において代謝されて、GABAおよびグルタメート伝達に対して同様の薬力学的作用を有するN-アセチルホモタウリネートまたは関連化合物を生じるプロドラッグが挙げられる。別の好ましい実施形態において、薬学的因子は、線条体細胞においてグルタメートにより生じる興奮性シナプス後電位を減少させる能力を有する因子の群から選択される。これらの因子としては、アカムプロサートおよび類似の化合物の範囲および以前に記載されたプロドラッグが挙げられる。他の好ましい実施形態において、2つ以上の薬学的因子の組み合わせが選択され、その結果、この組み合わせは、GABA伝達（特にGABA-Aレセプターを介する）を増大させ、かつNMDA型グルタメート伝達（例えば、非競合的阻害、またはNMDAレセプターに対する間接的もしくは調節的効果による）を減少するように並行して作用する。第4の実施形態は、このような化合物または化合物の混合物を、メマンチンまたは以下に詳細に記載される類似の非競合的NMDAレセプターブロッキング因子と組み合わせることである。この組み合わせは、混合物、結合作用により共有結合した部分、または血液、肝臓または脳において代謝されて、組み合わせの各メンバーを放出するプロドラッグのいずれかであり得る。

【0095】

マグネシウムイオン（カルシウムチャネルをブロックする）は、NMDA-グルタメートレセプターアンタゴニストであることが公知である。マグネシウム塩またはキレートが別のNMDAアンタゴニストとともに与えられる場合、後者の作用が増強される。特に本発明は、マグネシウムの補充が神経精神医学的障害の処置においてアカムプロサートの作用を増大させ得ることを示す。

【0096】

効果的な薬物処置は、PTSDを処置し得るのみならず、ストレスを受けた後直ぐに与えられる場合、PTSDを予防し得る。外傷被害者は、PTSDを発症する危険性が特に高いことが予測的に認められ得る。これらの外傷被害者は、幼少期における以前の外傷履歴を有する人、ならびに急性のストレス反応を有する

人が挙げられる。例えば、レイプ被害者は、PTSDを発症する危険性があり得、そしてPTSDの発症を予防するために有効用量のアカムプロサートが投与され得る。別の実施形態において、マグネシウム補充は、GABA-Aアゴニストと組合わせて使用され、PTSDの危険性がある人のPTSDの発症またはその危険性があると認められた人の別の神経精神医学的障害の発症を遅らせ得る。なお別の実施形態において、マグネシウムの補充は、種々の神経精神医学的障害と関連した症状を減少させる。本発明は、NMDAアンタゴニスト-GABAアゴニストの組合わせストラテジーの使用を教示し、このストラテジーは、神経精神医学的障害を処置および予防するためのマグネシウムの投与を伴ってもよいし、伴わなくてもよい。

【0097】

本発明に従って、マグネシウム補充は、他のNMDA型レセプターアンタゴニストおよびダウンレギュレーターの治療的効果を増強させる（症例報告5を参照のこと）。1つの好ましい実施形態において、マグネシウムは、アカムプロサート（カルシウムN-アセチルホモタウリネート）とともに投与されて、神経精神医学的障害を処置する。特に好ましい実施形態において、N-アセチルホモタウリンのマグネシウム塩、およびGABA伝達を同様に増強し、かつNMDA-グルタメート神経伝達を減少させるN-アセチルホモタウリン誘導体のマグネシウム塩は、神経精神医学的障害のための有効な処置である。カルシウムN-アセチルホモタウリネートが有効な処置であり、マグネシウムN-アセチルホモタウリネートおよびGABA神経伝達およびNMDA-グルタメート神経伝達に対して同様な効果を有するN-アセチルホモタウリン誘導体のマグネシウム塩もまた有効な処置であるための全ての条件は当業者により認識される。このような化合物の1つの特定の例は、2つの活性部分（すなわち一方はGABA-Aアゴニストであり、そして他方は、NMDAアンタゴニストである）を有する1つの化合物である。身体において、この化合物は、インタクトなままであり得るか、または2つの化合物（すなわち、一方は、GABA-Aアゴニスト活性を有するもの、そして他方はNMDAアンタゴニスト活性を有するもの）に代謝され得るかのいずれかである。あるいは任意のマグネシウム塩またはキレートは、ホモタウリン

またはN-アセチルホモタウリンの誘導体の任意の塩（共に、NMDAアンタゴニストおよびGABA-Aアゴニスト活性を有する）と共に投与されて、神経精神医学的障害を処置し得る。1つの非限定的例において、適切な用量のアカムプロサートとともに適切な用量のマグネシウムを含有する丸剤が処方されて、そして神経精神医学的障害を有する患者に投与され得る。他の好ましい実施形態において、NMDAアンタゴニスト活性およびGABAアゴニスト活性を有する因子は、丸剤中に適切な用量のマグネシウムと合わされる。なお別の好ましい実施形態において、NMDAアンタゴニストは、丸剤の形態で適切な用量のマグネシウムでGABAアゴニストと合わせられる。当業者は、投与する組成物が丸剤に限定されず、シロップ、エリキシル、液体、錠剤、徐放性カプセル、エアロゾルまたは経皮的パッチでもあり得ることを認識する。

【0098】

アカムプロサート 対 マグネシウムの比は、2つの成分の治療的相乗作用が最適になるように変化され得る。本発明者は、有効用量の範囲が神経精神医学的障害の処置について運動障害と同様であることを提唱する。しかしいくらかのバリエーションが存在し得、そして用量範囲は、当業者により実験的に決定され得る。マグネシウムNアセチルホモタウリネート（Durlach、前出；1980）（マグネシウム：アセチルホモタウリネート比は、約1：20の重量比である）は、運動障害の処置について2つの成分の治療的効果を最適化しない（本明細書中で参考として援用される米国特許出願番号第09/006,641号および同第09/193,892号を参照のこと）。代表的な治療的投薬量のアセチルホモタウリネートでは、マグネシウムの量は低すぎて、グルタメート伝達に対する治療的関連効果を有しない。本発明者の経験では、2g日用量のアカムプロサートと1gの元素状態のマグネシウム（elemental magnesium）（塩またはキレートとして与えた場合）の組み合わせから優れた治療結果を得た（米国特許出願番号第09/193,892号を参照のこと）。この組み合わせは、2gのアカムプロサート単独よりも、TDおよびチック両方のより良好な軽減を生じた。本発明者はまた、単一用量のマグネシウム300gが単一用量のアカムプロサート666mgの治療的効果を増大させることを実証した。当業者

は、この用量範囲が、運動障害を処理するために有効であり、他の神経精神医学的障害を処置するために有効でもあることが決定されることを予測する。なぜなら、仮定した治療作用の機構が同じであるからである。

【0099】

個々の応答の変動、ならびにアカムプロサートおよびマグネシウムの両方の腸吸収の変動を可能にして、本発明者は、神経精神医学的障害の処置のために個々の患者に対して最適であるMg：アセチルホモタウリネートの比が、1：6～1：1の間のいずれかであることを主張する。アカムプロサートに対するマグネシウムのより低い比は、アカムプロサートの治療効果を有意にはブーストしないようであり、そして1：1より高い比は、マグネシウム毒性（または少なくともGI不耐性）を、代表的な毎日の2グラムのアカムプロサート用量において、生成するようである。マグネシウムN-アセチルホモタウリネートは、神経精神医学的障害の処置のために、カルシウムN-アセチルホモタウリネートよりわずかに効率的であり得るが、本願において、本発明者らは、マグネシウムイオンを（塩またはキレートとして）N-アセチルホモタウリネートの塩と組み合わせて投与することにより、アカムプロサートおよび関連する化合物のマグネシウム含有量を、効果的に増加させている。なぜなら、アカムプロサートのマグネシウム塩に存在するより高い比の、アカムプロサートに対するマグネシウムを投与することの有意な利点があるからである。

【0100】

本発明の別の局面は、神経精神医学的障害（不安障害、精神病性障害、気分障害および身体表現性障害を含む）の、NMDAアンタゴニスト活性とGABA-Aアゴニスト活性とを同時に有する薬剤または薬剤の組み合わせを、マグネシウムの同時投与を行わずに用いる予防を包含する。本発明のこの局面の好ましい1つの実施形態において、このようなNMDAアンタゴニスト/GABA-Aアゴニストの組み合わせを使用して、神経精神医学的障害の発達または深刻化を、例えば、神経精神医学的障害の予備的な症状を示す患者において、予防する。本発明のこの局面の別の好ましい実施形態において、NMDAアンタゴニスト/GABA-Aアゴニストの組み合わせの活性を使用して、ストレスの後の神経精神医

学的障害（例えば、PTSD）の発達を予防する。特に好ましい実施形態において、NMDAアンタゴニスト/GABA-Aアゴニスト活性を有する薬剤または薬剤の組み合わせを、PTSDのような神経精神医学的障害を発達させる危険を有する患者に投与して、物質の乱用および具体化の合併症を予防する。特に、過度のストレスに続くアルコール症の予防は、特に所望される。アルコール症は、しばしば、PTSDの合併症として、および/または患者の生活の心的外傷性事象に続いて、発達する。心的外傷後の物質の乱用の発達を予防するために、心的外傷性事象を経験した患者を、組み合わせたNMDAアンタゴニスト/GABA-Aアゴニスト活性を有する薬剤で、その心的外傷性事象の発生の直後に処置する。禁断アルコールの処置におけるアカムプロサートの価値は、周知である。しかし、危険性のある患者におけるアルコール症を予防する際のアカムプロサートの使用は、これまでに示唆されていない。

【0101】

当業者は、本発明がPTSD、OCDおよび他の神経精神医学的障害を、GABAレセプターおよびNMDAレセプターへの直接の影響により、NMDA型グルタメート神経伝達を減少させ、そしてGABA神経伝達を増加させる、任意の薬剤で処置する方法に限定されないことを、理解する。本発明はまた、レセプターへの間接的な影響（すなわち、神経伝達物質放出に対するシナプス前の影響、レセプター部位のアロステリックなモジュレーション、または伝達物質のレセプターへの結合への細胞内応答に対する影響による）、伝達物質放出に対するシナプス前の効果、GABA再取り込みの阻害などにより、NMDA-グルタメートおよびGABAの伝達を同じ方向に改変する薬剤の使用を包含する。誘導体およびプロドラッグの範囲は全て、これらが非毒性投薬量でGABA-AおよびNMDA-グルタメート伝達に対して十分な効果を有する限り、治療的に有効であるべきであることが、当業者に明らかである。アカムプロサートの治療効果の基礎となると仮定される、グルタメートおよびGABAの伝達に対する効果を共有する、任意の化合物または混合物は、特許請求される本発明の範囲内である。薬物、プロドラッグまたはその混合物が、NMDA-グルタメート神経伝達をどのように減少させ、そしてGABA神経伝達をどのように増加させるかは、許容可能

な非毒性（例えば、毒性の受容不可能な副作用がない）投薬量において神経精神医学的障害に関連する症状を改善することのみであり、問題ではない。

【0102】

先に議論したように、本発明の処置を使用して、未所望の、侵入性の、もしくは不随意性の反復症状、常同性の思考、知覚、または行動を含む、任意の神経精神医学的障害を処置し得る。さらに、本発明の処置を使用して、このような神経精神医学的傷害の結果である症状（例えば、認知の機能不全、または運動、気分、もしくは衝動調節の異常性）を改善または排除し得る。脳幹神経節（線条を含む）は、運動性、認知、および情動の回路の交差点である。脳幹神経節の疾患は、頻繁に、認知、情動、行動、および動機付けの変化、ならびに運動性の機能不全を伴う。大脳辺縁系（扁桃および前帯領域を含む）もまた、この回路に影響を与え得る。本発明において進歩した処置は、脳幹神経節または大脳辺縁系あるいはこれらを通る回路の機能不全を含むいくつかの障害の症状に対して効果的である。これらの処置は、脳幹神経節および大脳辺縁系の障害に付随する他の症状のいくつかを改善することが、予測され得る。

【0103】

本発明を、ここで、以下の非限定的な実施例により示す。

【0104】

（症例報告）

本発明者は、PTSDを患う33歳の女性にアカムプロサートを投与した。この患者は、幼年期および青年期の性的虐待のいくつかの発生が原因で、PTSDを有する。彼女の症状としては、虐待のエピソードの侵入性心象（フラッシュバック）、虐待のエピソードについての侵入性思考（外傷性記憶）、悪夢、増加した驚愕応答、不安、うつ病、男性の仲間の回避、情動の無感覚、自殺の観念化、および自己傷害または危険な行動（例えば、自身の切断、無謀な運転）が挙げられる。上記症状は、多数の投薬（抗精神病薬（神経弛緩薬）、抗うつ薬、ベンゾジアゼピン、および抗痙攣薬を含む）のいずれによっても軽減されなかった。

【0105】

1998年3月に、この患者は、1日に3回の333mgの投薬量で、アカム

プロサートを開始した。この用量を、1日に3回の666mgに次第に増加させた。この用量において、この患者は不安がより少なくなり、自殺の観念化が少なくなり、外傷性事象のフラッシュバックが減少し、虐待の侵入性思考が減少し、情動の無感覚が少なくなり、そして彼女をPTSDに陥れた外傷性事象について話す能力がより大きくなった。アカムプロサートの666mgのさらなる用量を、必要により摂取し、彼女の心的外傷の残りにより陥れられた精神病性緊張、絶望、自殺の観念化、および情動の無感覚を軽減した。

【0106】

この患者のPTSDの症状は、1998年3月から1999年3月までの1年の期間にわたるアカムプロサートでの処置に、応答し続けた。この期間にわたって、次第に投薬量を減少させることを試み、この投薬がまだ必要であるか否かを確認し、そして必要である場合には、最少有効用量を決定した。彼女の症状は、数回繰り返した用量に関連する様式で、応答した。

【0107】

様々な投薬量のアカムプロサートに対する、特定のPTSDの症状の応答を、ここに記載する。症状の重篤度を、等級付けの日に先行する週の間の症状の強度に関する外科医および患者の意見に基づいて、半定量的に等級付けた。症状の重篤度の尺度は、0～++++の範囲であり、++++が最も重篤である。

【0108】

【表1】

	3 3 3 m g 1 日 3 回	3 3 3 m g 1 日 4 回	3 3 3 m g 1 日 5 回	3 3 3 m g 1 日 6 回
フラッシュバック	++++	+++	++	+
外傷性事象についての侵入性思考	+++	++	+	+
精神病性無感覚	+++	++	+	+
生活事象および個人的問題点に関して自由に話す能力	劣	可	可	良
自己傷害および危険な行動	++	+	0	0
驚愕応答	++		+	+

(要旨)

この症例報告は、アカムプロサートが、効果的かつ非毒性の投薬量において、PTSDの処置のために効果的であることを実証する。PTSDを患う患者へのアカムプロサートの投与は、PTSDに特徴的である、いくつかの再発性の思考、知覚、および行動に関する顕著な応答を生じ、そして彼女の場合には、従来の精神医学的投薬には敏感ではなかった。この患者のアカムプロサート処置に対する応答は、以前に報告された単純なチックを患う患者におけるアカムプロサートの効力の場合と組み合わせて、他の神経精神医学的障害（例えば、OCDおよび身体表現性障害）を患う患者が、アカムプロサートまたは類似の薬剤、あるいはNMDAアンタゴニスト活性およびGABA-Aアゴニスト活性を有する薬剤の組み合わせから、類似の利益を受けることの証拠および示唆を、提供する。

【手続補正書】

【提出日】平成13年10月2日(2001.10.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 不安障害の症状を処置するための方法であって、該方法は以下の工程：

不安障害に罹患した患者に、有効かつ非毒性の用量の薬剤を投与する工程であって、該薬剤は、GABA-A神経伝達を増加させ、そしてNMDA-グルタメート神経伝達を減少させ、ここで、該用量は、1日あたり約1グラム～1日あたり約2.6グラムの間の範囲であり、ここで、該薬剤は、N-アセチルホモタウリネートカルシウム、N-アセチルホモタウリネートマグネシウム、N-アセチルホモタウリネートリチウム、N-アセチルホモタウリン酸の塩、アセチルホモタウリン酸塩基、およびGABA-A神経伝達を増強し、そしてNMDA型グルタメート神経伝達を減少させるアセチルホモタウリン酸塩の誘導体からなる群より選択される、工程、
を包含する、方法。

【請求項2】 不安障害の症状の予防を必要とする患者において、不安障害の症状を予防するための方法であって、該方法は以下の工程：

該患者に、有効かつ非毒性の用量の薬剤を投与することにより不安障害の症状を予防する工程であって、該薬剤は、GABA-A神経伝達を増加させ、そしてNMDA-グルタメート神経伝達を減少させ、ここで、該薬剤は、N-アセチルホモタウリネートカルシウム、N-アセチルホモタウリネートマグネシウム、N-アセチルホモタウリネートリチウム、N-アセチルホモタウリン酸の塩、アセチルホモタウリン酸塩基、およびGABA-A神経伝達を増強し、そしてNMDA型グルタメート神経伝達を減少させるアセチルホモタウリン酸塩の誘導体から

なる群より選択される、工程、
を包含する、方法。

【請求項3】 前記症状が、反復、常同性の、未所望の思考；反復、常同性の、未所望の知覚；反復、常同性の、侵入性の思考；反復、常同性の、侵入性の知覚；反復、常同性の、不随意性の運動；反復、常同性の、不随意性の行動；反復、常同性の、脅迫性の運動；または反復、常同性の、脅迫性の行動からなる群より選択される、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】 前記不安障害は、心的外傷後ストレス障害および強迫性障害からなる群より選択される、請求項1または2に記載の方法。

【請求項5】 前記薬剤が、治療的効力の相乗作用をもって、GABA-A神経伝達を増加させ、そしてNMDA-グルタメート神経伝達を減少させるが、毒性の相乗作用は伴わない、請求項1または2に記載の方法。

【請求項6】 前記薬剤が血液中で利用可能である、請求項1または2に記載の方法。

【請求項7】 前記薬剤が脳中で利用可能である、請求項1または2に記載の方法。

【請求項8】 前記薬剤は、体内で代謝されて該体中へアセチルホモタウリネートイオンを放出するプロドラッグである、請求項1または2に記載の方法。

【請求項9】 前記プロドラッグは、アセチルホモタウリネートのエステル、またはアセチルホモタウリンの誘導体のエステルであって、該誘導体は、N-アセチルホモタウリネートカルシウムの効果と類似する、GABA-AおよびNMDA型グルタメートの神経伝達に対する薬力学的効果を有する、請求項8に記載の方法。

【請求項10】 前記薬剤は、N-アセチルホモタウリネートカルシウムまたはN-アセチルホモタウリネートである、請求項1または2に記載の方法。

【請求項11】 前記薬剤は、N-アセチルホモタウリネートカルシウム、またはN-アセチルホモタウリン酸塩基の誘導体を含み、該誘導体は、N-アセチルホモタウリネートカルシウムの効果と類似する、GABA-AまたはNMDA-グルタメートの伝達に対する薬力学的効果を有する、請求項1または2に記載の方法。

載の方法。

【請求項12】 前記誘導体は、患者において、N-アセチルホモタウリネートカルシウムよりも長い半減期を有する、請求項11に記載の方法。

【請求項13】 前記誘導体は、N-アセチルホモタウリネートカルシウムの吸収速度より大きな速度で胃腸管から吸収される、請求項11に記載の方法。

【請求項14】 既知の量の前記誘導体が、胃腸管から吸収される、請求項11に記載の方法。

【請求項15】 前記薬剤は、2つの活性部分を含み、該2つの活性部分の一方は、GABA-Aアゴニストであり、そして該2つの活性部分の他方は、NMDAアンタゴニストである、請求項1または2に記載の方法。

【請求項16】 前記薬剤は、体内で2つの化合物へと代謝され、該2つの化合物の一方は、GABA-Aアゴニスト活性を有し、そして該2つの化合物の他方は、NMDAアンタゴニスト活性を有する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項17】 前記投与する工程は、経口投与を包含する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項18】 前記不安障害は、基底核または辺縁系中のGABAの欠乏に関連する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項19】 前記不安障害は、基底核または辺縁系中の過剰グルタメートに関連する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項20】 不安障害を処置するための方法であって、該方法は以下の工程：

GABA-Aレセプターアゴニストとして作用する第一の薬理学的に活性な薬剤を選択する工程；

NMDA型グルタメートレセプターアンタゴニストとして作用する第二の薬理学的に活性な薬剤を選択する工程；ならびに

該第一の薬剤および該第二の薬剤を、不安障害に罹患する患者に、有効かつ非毒性の投薬量で投与する工程であって、ここで、該用量は、1日あたり約1グラム～1日あたり約2.6グラムの間の範囲である、工程、

を包含する、方法。

【請求項 2 1】 不安障害の症状の予防を必要とする患者において、不安障害の症状を予防するための方法であって、該方法は以下の工程：

GABA-Aレセプターアゴニストとして作用する第一の薬理学的に活性な薬剤を選択する工程；

NMDA型グルタメートレセプターアンタゴニストとして作用する第二の薬理学的に活性な薬剤を選択する工程；ならびに

該第一の薬剤および該第二の薬剤を、不安障害に罹患する患者に、有効かつ非毒性の投薬量で投与することにより、不安障害の症状の進行を予防する工程であって、ここで、該用量は、1日あたり約1グラム～1日あたり約2.6グラムの間の範囲である、工程、
を包含する、方法。

【請求項 2 2】 前記症状が、反復、常同性の、未所望の思考；反復、常同性の、未所望の知覚；反復、常同性の、侵入性の思考；反復、常同性の、侵入性の知覚；反復、常同性の、不随意性の運動；反復、常同性の、不随意性の行動；反復、常同性の、脅迫性の運動；または反復、常同性の、脅迫性の行動からなる群より選択される、請求項 2 0 または 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】 前記不安障害は、心的外傷後ストレス障害および強迫性障害からなる群より選択される、請求項 2 0 または 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】 前記第一の薬剤および前記第二の薬剤が、相乗作用の治療的効力をもって、GABA-A神経伝達を増加させ、そしてNMDA-グルタメート神経伝達を減少させるが、毒性の相乗作用は伴わない、請求項 2 0 または 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 5】 前記投与する工程は、前記第一の薬剤と前記第二の薬剤との組合せが、非毒性投薬量で前記不安障害の症状を低減するように、該第一の薬剤および該第二の薬剤の投薬量を選択することをさらに包含する、請求項 2 0 または 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 6】 前記選択する工程において、前記第一の薬剤および前記第二の薬剤は同じ薬剤である、請求項 2 0 または 2 1 に記載の方法。

【請求項27】 前記不安障害は、基底核または辺縁系におけるGABAの欠乏に関連する、請求項20または21に記載の方法。

【請求項28】 前記不安障害は、基底核または辺縁系におけるグルタメートの過剰に関連する、請求項20または21に記載の方法。

【請求項29】 前記第二の薬理的に活性な薬剤を選択する工程の後に、前記方法が、非競合性NMDAレセプターアンタゴニストである第三の薬理的に活性な薬剤、またはNMDAレセプターに連結するチャンネルにおいてイオンチャンネルブロッカーである薬剤を選択することをさらに包含し、そして前記第一の薬剤および前記第二の薬剤を投与する工程の後に、該方法が、該第三の活性薬剤を投与することをさらに包含する、請求項20または21に記載の方法。

【請求項30】 前記投与する工程において、前記第三の薬剤は、前記第一の薬剤および前記第二の薬剤とともに投与される、請求項29に記載の方法。

【請求項31】 前記第三の薬剤は、NMDAアンタゴニストである、請求項29または30に記載の方法。

【請求項32】 前記第三の薬剤は、NMDAアンタゴニストでありかつGABA-Aアゴニストである、請求項29または30に記載の方法。

【請求項33】 前記第三の薬剤はメマンチンである、請求項29または30に記載の方法。

【請求項34】 前記第三の薬剤は、メマンチンの誘導体であって、該誘導体は、メマンチンの効果と類似する、NMDAレセプターに対する薬力学的効果を有する、請求項29または30に記載の方法。

【請求項35】 前記第三の薬剤は、マグネシウムである、請求項29または30に記載の方法。

【請求項36】 不安障害の症状を処置する方法であって、該方法は以下の工程：

不安障害に罹患する患者におけるNMDAレセプターアンタゴニストおよびダウンレギュレーターの治療効果を、該患者に有効量のマグネシウムイオンを投与することによって増強する工程、
を包含する、方法。

【請求項37】 前記NMDAレセプターアンタゴニストは、有効かつ非毒性の用量で与えられる、N-アセチルホモタウリンマグネシウムである、請求項36に記載の方法。

【請求項38】 前記NMDAレセプターアンタゴニストは、N-アセチルホモタウリネートの任意の誘導体のマグネシウム塩であって、該誘導体は、GABA-A神経伝達を増強し、かつNMDA-グルタメート神経伝達を減弱化する、請求項36に記載の方法。

【請求項39】 前記NMDAレセプターアンタゴニストは、N-アセチルホモタウリンの任意の誘導体のマグネシウム塩であって、該誘導体は、不安障害の症状について有効な処置剤である、請求項36に記載の方法。

【請求項40】 前記不安障害は、心的外傷後ストレス障害および強迫性障害からなる群より選択される、請求項36に記載の方法。

【請求項41】 不安障害の症状を処置するための方法であって、該方法は以下の工程：

以下：

- (i) NMDAレセプターアンタゴニスト；
- (i i) GABA-Aアゴニスト；
- (i i i) マグネシウムイオン、

を有効かつ非毒性用量で含む組成物を患者に投与する工程、を包含し、

ここで、該GABA-AアゴニストおよびNMDAレセプターアンタゴニストは、N-アセチルホモタウリネートカルシウム、N-アセチルホモタウリネートマグネシウム、N-アセチルホモタウリネートリチウム、N-アセチルホモタウリン酸の塩、アセチルホモタウリン酸塩基、およびGABA-A伝達を増強し、そしてNMDA型グルタメート伝達を減少させるアセチルホモタウリン酸塩の誘導体からなる群より選択される、方法。

【請求項42】 前記誘導体は、血液中で利用可能である、請求項41に記載の方法。

【請求項43】 前記誘導体は、脳中で利用可能である、請求項41に記載

の方法。

【請求項44】 前記誘導体は、肝臓、血液または脳中で代謝されてアセチルホモタウリネートイオンを放出するプロドラッグである、請求項41に記載の方法。

【請求項45】 前記誘導体は、肝臓、血液または脳中で代謝されてアセチルホモタウリネートイオンの誘導体を放出するプロドラッグであって、該誘導体は、N-アセチルホモタウリネートカルシウムの効果と類似する、GABA-AおよびNMDA-グルタメートの神経伝達に対する薬力学的効果を有する、請求項41に記載の方法。

【請求項46】 前記プロドラッグは、アセチルホモタウリネートのエステル、またはホモタウリンもしくはアセチルホモタウリンの任意の誘導体のエステルを含み、該誘導体は、N-アセチルホモタウリネートカルシウムの効果と類似する、GABA-AおよびNMDA-グルタメートの神経伝達に対する薬力学的効果を有する、請求項45に記載の方法。

【請求項47】 前記誘導体は、患者において、N-アセチルホモタウリネートカルシウムの半減期よりも長い半減期を有する、請求項41に記載の方法。

【請求項48】 前記誘導体は、N-アセチルホモタウリネートカルシウムの吸収速度より大きな吸収速度で胃腸管から吸収される、請求項41に記載の方法。

【請求項49】 以下：

(i) NMDAレセプターアンタゴニスト；

(ii) GABA-Aアゴニスト；

(iii) マグネシウムイオン、

の有効用量が、丸剤、シロップ、エリキシル、液剤、錠剤、時限放出カプセル、エアゾールまたは経皮パッチの形態で送達される、請求項41に記載の方法。

【請求項50】 強迫性障害の症状を処置するための方法であって、該方法は以下の工程：

強迫性障害の症状に罹患する患者に、NMDA-グルタメートアンタゴニスト活性およびGABA-Aアゴニスト活性を有する、薬剤または薬剤の組合せを、

有効かつ非毒性の投薬量で投与する工程であって、ここで、該用量は、1日あたり約1グラム～1日あたり約2.6グラムの間の範囲であり、ここで、該薬剤または薬剤の組合せは、N-アセチルホモタウリネートカルシウム、N-アセチルホモタウリネートマグネシウム、N-アセチルホモタウリネートトリチウム、N-アセチルホモタウリン酸の塩、アセチルホモタウリン酸塩基、およびGABA-A伝達を増強し、そしてNMDA型グルタメート伝達を減少させるアセチルホモタウリン酸塩の誘導体からなる群より選択される、工程、
を包含する、方法。

【請求項51】 心的外傷後ストレス障害を処置するための方法であって、該方法は以下の工程：

心的外傷後ストレス障害の症状に罹患する患者に、NMDA-グルタメートアンタゴニスト活性およびGABA-Aアゴニスト活性を有する、薬剤または薬剤の組合せを、有効かつ非毒性の投薬量で投与する工程であって、ここで、該用量は、1日あたり約1グラム～1日あたり約2.6グラムの間の範囲であり、ここで、該薬剤または薬剤の組合せは、N-アセチルホモタウリネートカルシウム、N-アセチルホモタウリネートマグネシウム、N-アセチルホモタウリネートトリチウム、N-アセチルホモタウリン酸の塩、アセチルホモタウリン酸塩基、およびGABA-A伝達を増強し、そしてNMDA型グルタメート伝達を減少させるアセチルホモタウリン酸塩の誘導体からなる群より選択される、工程、
を包含する、方法。

【請求項52】 心的外傷後ストレス障害の症状の進行の予防を必要とする患者において、心的外傷後ストレス障害の症状の進行を予防するための方法であって、該方法は以下の工程：

該患者に、NMDA-グルタメートアンタゴニスト活性およびGABA-Aアゴニスト活性を有する、薬剤または薬剤の組合せを、有効かつ非毒性の投薬量で投与するであって、ここで、該用量は、1日あたり約1グラム～1日あたり約2.6グラムの間の範囲であり、ここで、該薬剤または薬剤の組合せは、N-アセチルホモタウリネートカルシウム、N-アセチルホモタウリネートマグネシウム、N-アセチルホモタウリネートトリチウム、N-アセチルホモタウリン酸の塩、

アセチルホモタウリン酸塩基、およびGABA-A伝達を増強し、そしてNMDA型グルタメート伝達を減少させるアセチルホモタウリン酸塩の誘導体からなる群より選択される、工程、
を包含する、方法。

【請求項53】 極端なストレスの後の心的外傷後ストレス障害の症状の発症を、心的外傷後ストレス障害の症状の発症の予防を必要とする患者において、
予防するための方法であって、該方法は以下の工程：

該患者に、NMDA-グルタメートアンタゴニスト活性およびGABA-Aアゴニスト活性を有する、薬剤または薬剤の組合せを、有効かつ非毒性の投薬量で投与するであって、ここで、該用量は、1日あたり約1グラム～1日あたり約2.6グラムの間の範囲であり、ここで、該薬剤または薬剤の組合せは、N-アセチルホモタウリネートカルシウム、N-アセチルホモタウリネートマグネシウム、N-アセチルホモタウリネートリチウム、N-アセチルホモタウリン酸の塩、アセチルホモタウリン酸塩基、およびGABA-A伝達を増強し、そしてNMDA型グルタメート伝達を減少させるアセチルホモタウリン酸塩の誘導体からなる群より選択される、工程、
を包含する、方法。

【請求項54】 前記薬剤または薬剤の組合せが、マグネシウムイオンと共に投与される、請求項50、51、52、または53に記載の方法。

【請求項55】 不安障害の症状を処置するための方法であって、該方法は以下の工程：

不安障害に罹患する患者に、有効かつ非毒性の用量のN-アセチルホモタウリネートカルシウムを投与する工程であって、ここで、該用量は、1日あたり約1グラム～1日あたり約2.6グラムの間の範囲である、工程、
を包含する、方法。

【請求項56】 心的外傷後ストレス障害の症状を処置するための方法であって、該方法は以下の工程：

心的外傷後ストレス障害に罹患する患者に、有効かつ非毒性の投薬量のN-アセチルホモタウリネートカルシウムを投与する工程であって、ここで、該用量は

、1日あたり約1グラム～1日あたり約2.6グラムの間の範囲である、工程、を包含する、方法。

【請求項57】 心的外傷後ストレス障害の症状の処置を必要とする患者において、心的外傷後ストレス障害の症状を処置するための方法であって、該方法は以下の工程：

該患者に、有効かつ非毒性の投薬量のN-アセチルホモタウリネートカルシウムを投与する工程であって、ここで、該用量は、1日あたり約1グラム～1日あたり約2.6グラムの間の範囲である、工程、を包含する、方法。

【請求項58】 強迫性障害の症状を処置するための方法であって、該方法は以下の工程：

強迫性障害に罹患する患者に、有効かつ非毒性の投薬量のN-アセチルホモタウリネートカルシウムを投与する工程であって、ここで、該用量は、1日あたり約1グラム～1日あたり約2.6グラムの間の範囲である、工程、を包含する、方法。

【請求項59】 強迫性障害の症状の処置を必要とする患者において、強迫性障害の症状を処置するための方法であって、該方法は以下の工程：

該患者に、有効かつ非毒性の投薬量のN-アセチルホモタウリネートカルシウムを投与する工程であって、ここで、該用量は、1日あたり約1グラム～1日あたり約2.6グラムの間の範囲である、工程、を包含する、方法。

【請求項60】 前記投与する工程が、有効量のマグネシウムイオンを投与することをさらに包含する、請求項55～59のいずれか1項に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.
PCT/US 00/07119

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 99 36064 A (SYNCHRONEURON LLC) 22 July 1999 (1999-07-22) the whole document	3, 5-7, 28, 33-35, 57-59, 72-75, 90-92
E	WO 00 28999 A (SYNCHRONEURON LLC) 25 May 2000 (2000-05-25) the whole document	3, 5-7, 28, 33-35, 57-59, 72-75, 90-92
Y	BERTON F ET AL: "Acamprosate enhances N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission but inhibits presynaptic gabaB receptors in nucleus accumbens neurons" ALCOHOLISM: CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH, US, WILLIAMS AND WILKINGS, BALTIMORE, MD, vol. 22, no. 1, February 1998 (1998-02), pages 183-191, XP002108850 ISSN: 0145-6008 the whole document	1, 2, 4, 6, 8-15, 22-31, 36-41, 49, 93-99
Y	US 5 602 150 A (LIOSKY THEODORE I) 11 February 1997 (1997-02-11) page 7 column 10, line 23 - column 11, line 15	1, 2, 4, 6, 8-15, 22-31, 36-41, 49, 93-99
Y	GOZLAN H ET AL: "NMDA and GABAA receptors, NO and redox modulation. Fully oxidized NMDA receptors can still act as a source of NMDA receptor-driven plasticity" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, GB, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, vol. 17, no. 5, 1 May 1996 (1996-05-01), pages 187-189, XP004034550 ISSN: 0165-6147 the whole document	1, 2, 4, 6, 8-15, 22-31, 36-41, 49, 93-99

Form PCT/ISA/210 (continuation of previous sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.
PCT/US 00/07119

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HERESCO-LEVY U ET AL: "The role of N-methyl-D- aspartate (NMDA) receptor-mediated neurotransmission in the pathophysiology and therapeutics of psychiatric syndromes." EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, (1998 MAY) 8 (2) 141-52. REF: 129 , XP000946148 the whole document	1,2,4,6, 8-15, 22-31, 36-41, 49,93-99
A	RICHTER A ET AL: "Antidystonic effects of the NMDA receptor antagonists memantine, MK-801 and CGP 37849 in a mutant hamster model of paroxysmal dystonia" NEUROSCIENCE LETTERS, IE, LIMERICK, vol. 133, no. 1, 25 November 1991 (1991-11-25), pages 57-60, XP002108849 ISSN: 0304-3940 the whole document	5-7,46
A	SCHNEIDER, U. ET AL: "Lack of psychotomimetic or impairing effects on psychomotor performance of acamprosate" PHARMACOPSYCHIATRY (1998), 31(3), 110-113 XP000949309 the whole document	1-100
A	WILDE M I ET AL: "Acamprosate. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification." DRUGS, (1997 JUN) 53 (6) 1038-53. REF: 62 XP000949311 the whole document	1-100
A	US 5 866 585 A (FOGEL BARRY S) 2 February 1999 (1999-02-02) the whole document	46,48

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

page 3 of 3

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

The definitions "non-toxic dose of an agent that increases GABA-A neurotransmission and decreases NMDA-glutamate neurotransmission" (claims 1-2), the further definition in claim 8, the definition "derivatives thereof that share the pharmacodynamic effects of acamprosate on GABA-A and glutamate transmission by enhancing GABA-A transmission and reducing NMDA-type glutamate transmission" (claim 9), the further definitions in claims 10-11, "a pro-drug metabolized in the body to release acetylhomotaurinate ion into the body" (claim 12), the further definition in claim 13, the definitions given in claims 14 to 16 and 75 relating to "pharmacodynamic effects on GABA-A and NMDA-glutamate transmission similar to those of acamprosate", the further definitions in claims 17-19 and 76-82, the definition "the agent comprises two active moieties, one that is the GABA-A agonist and another that is the NMDA antagonist" (claim 20), the further definition in claim 21, "a first pharmacologically active agent that acts as a GABA-A receptor agonist", "a second pharmacologically active agent that acts as a NMDA-type glutamate receptor antagonist" (claims 26-27), the further definitions in claims 36-38), the definition "a third pharmacologically active agent that is a noncompetitive NMDA receptor antagonist", "an ion channel blocker at channels linked to NMDA receptors" (claim 42), the further definitions in claims 44-45, the definition "a derivative of memantine with pharmacodynamic effects at NMDA receptors similar to those of memantine" (claim 47), "down-regulators" (claim 49), "a magnesium salt of any derivative of N-acetylhomotaurine that shares the property of enhancing GABA-A neurotransmission and attenuating NMDA-glutamate neurotransmission" (claim 51), "a magnesium salt of any derivative of N-acetylhomotaurine that is an effective treatment for neuropsychiatric disorders" (claim 52), "an NMDA receptor antagonist", "a GABA-A agonist" (claims 60, 71, 73, 83), "such other derivatives of homotaurine that have similar pharmacodynamic effects upon GABA-A and NMDA-glutamate neurotransmission" (claim 63), the further definitions in claims 64-70, the definitions "one or more agents that increase GABA-A neurotransmission", "one or more agents that decrease NMDA-glutamate neurotransmission" (claim 72), "an agent or combination of agents that have NMDA-glutamate antagonist activity and GABA-A agonist activity at effective and non-toxic dosages" (claims 93-98), et cetera, relate to compounds defined by reference to desirable characteristics and properties. The claims cover all compounds having these characteristics or properties, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compounds by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such, as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible.

The expression "neuropsychiatric disorders" comprises numerous psychiatric disorders. The claims cover all such disorders, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such disorders. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely for the compounds explicitly disclosed in the case report at page 41 and fully specified in structural terms in claim 9, optionally in combination with memantin (claim 46) and/or magnesium (claim 48), in relation to the treatment of posttraumatic stress disorder, with due regard to the general idea underlying the application. Claims searched incompletely: 1-100

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No
PCT/US 00/07119

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9936064 A	22-07-1999	US 5952389 A US 6057373 A AU 2104199 A AU 1734700 A WO 0028999 A	14-09-1999 02-05-2000 02-08-1999 05-06-2000 25-05-2000
WO 0028999 A	25-05-2000	AU 1734700 A AU 2104199 A WO 9936064 A	05-06-2000 02-08-1999 22-07-1999
US 5602150 A	11-02-1997	NONE	
US 5866585 A	02-02-1999	US 6057373 A	02-05-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex July 1993)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 00/07119

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/00 A61K31/185		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EP0-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BARTHOLINI G: "GABA receptor agonists: pharmacological spectrum and therapeutic actions" MEDICINAL RESEARCH REVIEWS, US, NEW YORK, NY, vol. 5, no. 1, January 1985 (1985-01), pages 55-75, XP002108851 ISSN: 0198-6325 * See Figure 1: 3-APSA (homotaurine) * page 68-69, paragraphs C-E table V --- -/--	1, 2, 4, 6, 8-15, 22-31, 36-41, 49, 93-99
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 October 2000		Date of mailing of the international search report 31/10/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patentean 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tr. 31 651 eponi, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Veronese, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992

page 1 of 3

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/70	4 0 1	A 6 1 K 9/70	4 0 1
31/13		31/13	
31/185		31/185	
31/255		31/255	
45/06		45/06	
A 6 1 P 25/14		A 6 1 P 25/14	
25/18		25/18	
25/22		25/22	
25/24		25/24	
43/00		43/00	
	1 2 1		1 2 1
	1 2 3		1 2 3
F ターム (参考)	4C076 AA06 AA11 AA22 AA24 AA37		
	AA42 AA67 AA72 BB01 BB25		
	BB31 CC01 CC42 FF68		
	4C084 AA01 AA02 AA17 AA20 AA24		
	BA44 CA62 MA13 MA17 MA22		
	MA23 MA28 MA32 MA35 MA37		
	MA41 MA52 MA59 MA63 NA14		
	NA15 ZA122 ZA182 ZA222		
	ZC422 ZC752		
	4C206 AA01 AA02 FA29 JA08 MA01		
	MA02 MA03 MA04 MA33 MA37		
	MA43 MA48 MA52 MA55 MA56		
	MA57 MA61 MA72 MA77 MA79		
	MA83 NA14 NA15 ZA12 ZA18		
	ZA22 ZC42 ZC75		

PCTWORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

23

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 31/00	A2	(11) International Publication Number: WO 00/56301 (43) International Publication Date: 28 September 2000 (28.09.00)
(21) International Application Number: PCT/US00/07119 (22) International Filing Date: 17 March 2000 (17.03.00) (30) Priority Data: 09/273,036 19 March 1999 (19.03.99) US (71) Applicant: SYNCHRONEURON, LLC [US/US]; 15 Holmstead Street, Waban, MA 02468-0001 (US). (72) Inventor: FOGEL, Barry, S.; 15 Holmstead Street, Waban, MA 02468-0001 (US). (74) Agent: MAH, Stanley, C.; Choate, Hall & Stewart, Exchange Place, 53 State Street, Boston, MA 02109 (US).		(81) Designated States: AU, CA, CH, CN, JP, MX, NZ, European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published <i>Without international search report and to be republished upon receipt of that report.</i>
(54) Title: TREATMENT OF POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER, OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER AND RELATED NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS (57) Abstract <p>The present invention describes a novel treatment for neuropsychiatric disorders, including anxiety disorders, mood disorders, psychotic disorders, somatoform disorders, and neuropsychiatric symptoms resulting from movement disorders. The treatment of the present invention utilizes any agent that simultaneously act as NMDA-type glutamate receptor antagonists and GABA-A receptor agonists. Preferably these two activities are characteristic of a single agent, for example acamprosate (calcium N-acetylhomotaurinate). Alternatively, separate agents having these activities can be combined as a compound or mixture and thereby administered together. The invention also provides for a third agent that acts as a non-competitive NMDA-receptor blocking agent or ion channel blocker, that augments the effect of the primary treatment. A particularly preferred ion channel blocking agent is magnesium.</p>		

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Larvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece			TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	ML	Mali	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MN	Mongolia	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MW	Malawi	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	MX	Mexico	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Netherlands	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NO	Norway	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	NZ	New Zealand		
CM	Cameroon			PL	Poland		
CN	China	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Romania		
CZ	Czech Republic	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
DE	Germany	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Denmark	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapore		

**TREATMENT OF POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER, OBSESSIVE-
COMPULSIVE DISORDER AND RELATED NEUROPSYCHIATRIC
DISORDERS**

5

Priority Information

The present application is a Continuation-in-part application of co-pending U.S. Patent Application Serial Number 09/006,641 filed January 13, 1998, the entire contents of which are incorporated herein by reference.

10

Background of the invention

The present invention relates to novel drug treatments for neuropsychiatric disorders, for example anxiety disorders, psychotic disorders, mood disorders and somatoform disorders. These treatments relieve symptoms of disorders characterized by repetitive, stereotyped, an unwanted, intrusive, or involuntary thoughts, perceptions, or behaviors. These include posttraumatic stress disorder, obsessive-compulsive disorder, somatization disorder, hypochondriasis, and body dysmorphic disorder. Contemporary drug therapy for these conditions is limited in efficacy, with many patients continuing to have symptoms despite treatment. Antidepressants, mood stabilizers, anti-anxiety drugs, and antipsychotic drugs all have been used to treat them. Even when they provide some relief, persistent intrusive, repetitive mental phenomena may remain as a distressing symptom. Thus, when a person with posttraumatic stress disorder is treated with an antidepressant, mood may improve while "flashbacks" of the traumatic event continue.

15

20

25

30

Clearly, there is a need for additional medications efficacious for the treatment of these disorders, and especially for medications that suppress or eliminate the recurrent unwanted, intrusive, or involuntary thoughts, perceptions and behaviors characteristic of those disorders. Such medications might also be used to reduce such symptoms when they occur as part of another psychiatric

syndrome, such as depression or schizophrenia, or when they are incidental to a neurological disorder such as Tourette's syndrome or Huntington's disease.

5 I begin by reviewing the prototypical conditions for which the novel treatment is useful:

Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)

10 *Description of PTSD*

Posttraumatic stress disorder is an immediate or delayed response to a catastrophic event, characterized by the following features:

15 "re-experiencing the trauma, psychic numbing or avoidance of stimuli associated with the trauma, and increased arousal. Re-experiencing phenomena include intrusive memories, flashbacks, nightmares, and psychological or physiological distress in response to trauma reminders. Intrusive memories are spontaneous, unwanted, distressing recollections of the traumatic event. Repeated nightmares contain themes of the trauma or a highly accurate and detailed re-
20 creation of the actual event(s). Flashbacks are dissociative states in which components of the event are relived, and the person feels as if he or she is experiencing the event for a few seconds for as long as days. Reactivity to trauma-related stimuli can involve intense emotional distress or physical symptoms similar to those of a panic attack, when the patient is exposed to sights, sounds, smells or
25 events that were present during the traumatic event. Avoidance may include thoughts, feelings, situations or activities that are reminders of the trauma. Numbing may occur through amnesia, emotional detachment, restricted affect, or loss of interest in activities. Increased arousal may include insomnia, irritability, hypervigilance, increased startle response, or impaired concentration. This disorder
30 can have pervasive effects on an individual's interpersonal behavior and all spheres of his or her life. " (Charney DS et al.: Neurobiological mechanisms of human anxiety. In Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM: Neuropsychiatry. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, pp. 257-286).

35

Epidemiology of PTSD

Among American veterans of the Vietnam War, the lifetime prevalence rate of PTSD was estimated as 31% in men and 27% in women; current prevalence estimates were 15% and 8.5%, respectively. In a survey of female victims of crime, the lifetime prevalence of PTSD was 13% and the current prevalence 3%. Overall, PTSD affects 2% or more of the US population (Charney et al., *supra*). Among people with work-related injuries, the rate of PTSD may exceed one-third, or even one-half, if people with partial PTSD syndromes are included (Asmundson GJ, et al.: Posttraumatic stress disorder and work-related injury. *J Anxiety Disord*, 12:57-69, 1998 Jan-Feb). Manifestly, PTSD is a significant public health problem.

Complications and comorbidity

There is a strong association between PTSD and substance abuse, especially alcoholism. (Coffey SF, et al.: Screening for PTSD in a substance abuse sample: psychometric properties of a modified version of the PTSD Symptom Scale Self-Report. *J Trauma Stress*, 11:393-9, 1998 Apr). In addition, chronic PTSD can increase a person's long-term risk of a broad range of chronic diseases. Long-term follow up of men exposed to severe combat-related stress showed that PTSD significantly increased the risk of developing disorders of the circulatory, digestive, and respiratory systems as well as, infectious diseases, and neurological and psychiatric disorders other than PTSD (Boscarino JA: Diseases among men 20 years after exposure to severe stress: implications for clinical research and medical care. *Psychosom. Med.*, 59:605-14, 1997 Nov-Dec).

Various studies over the past decade have identified risk factors for the development of PTSD following an acute traumatic event. These include lower intelligence, a less developed narrative of the traumatic event, a history of prior trauma, and a rapid heart rate at the time of post-trauma medical examination. If a person develops an acute stress disorder after a major traumatic event (i.e., immediately displays symptoms resembling those of PTSD), that individual is

likely to continue having symptoms, and eventually warrant, a diagnosis of PTSD. These considerations imply that a population at high risk for PTSD can be identified. If there were a non-toxic drug that significantly and specifically reduced the symptoms of PTSD, it could be used in this high-risk population to prevent the development of PTSD.

Pathophysiology of PTSD

The pathophysiology of PTSD involves disturbances in brain systems involved with reaction to stress, including the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and systems involving norepinephrine, serotonin, endogenous opiates, and endogenous ligands for benzodiazepine receptors. PTSD involves overactivity of the noradrenergic arousal systems, with relative underactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (Henry JP: Psychological and physiological responses to stress: the right hemisphere and the hypothalamo-pituitary- adrenal axis, an inquiry into problems of human bonding. Acta Physiol Scand Suppl, 640:10-25, 1997). On the other hand, underactivity of endogenous opiate mechanisms may contribute to the symptoms of PTSD. (Baker DG, et al.: Cerebrospinal fluid and plasma beta-endorphin in combat veterans with post-traumatic stress disorder. Psychoneuroendocrinology, 22:517-29, 1997 Oct)

Animal experiments suggest NMDA receptor-mediated processes are likely to be involved in the establishment of anxiety-like behavior following stressful events. The latter induce long-term potentiation (LTP) affecting connections within the amygdala, and between the amygdala and its efferents. A natural inference is that NMDA-receptor mediated processes are involved in the development of PTSD in humans (Adamec R: Transmitter systems involved in neural plasticity underlying increased anxiety and defense: implications for understanding anxiety following traumatic stress. Neuroscience and biobehavioral reviews 21(6): 755-65, 1997). In a recent review, two Israeli investigators described a central role of NMDA receptors in posttraumatic stress disorder, as well as schizophrenia, alcoholism and

major depression. They proposed that agents that modulate NMDA receptor function would be useful in treating all of these disorders (Heresco-Levy U, Javitt DC: The role of N-methyl- D-aspartate (NMDA) receptor-mediated neurotransmission in the pathophysiology and therapeutics of psychiatric syndromes. Eur Neuropsychopharmacol 1998 May;8(2):141-52). They did not, however, propose acamprosate in the treatment of PTSD, nor the combination of NMDA receptor and GABA-A receptor actions in the treatment of these disorders.

In addition to the amygdala and its connections, PTSD involves dysfunction of the caudate nuclei. Lucey et al. (1997) in a SPECT study, showed that PTSD symptoms were negatively correlated with caudate blood flow, with the correlation stronger on the right side. (Lucey JV, et al.: Brain blood flow in anxiety disorders. OCD, panic disorder with agoraphobia, and post-traumatic stress disorder on 99mTcHMPAO single photon emission tomography (SPET). Br J Psychiatry, 171:346-50, 1997 Oct).

The role of GABA in the pathophysiology of PTSD has not been settled. Benzodiazepines may relieve anxiety associated with PTSD. However, they usually do not do much for the specific symptoms of the disorder. In a study of trauma survivors, early administration of high-potency benzodiazepines following the trauma did not prevent the development of PTSD, even though it did reduce physiological arousal, e.g. resting heart rate (Gelpin E, et al.: Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines: a prospective study. J Clin Psychiatry, 57:390-4, 1996 Sep). Moreover, the benzodiazepine *antagonist* flumazenil did not produce an *increase* in anxiety of PTSD symptoms in patients with PTSD (Randall PK, et al.: Effects of the benzodiazepine antagonist flumazenil in PTSD. Biol Psych 38(5):319-24, 1995).

Drug treatment of PTSD

Drug treatment of PTSD has had limited success. Not surprisingly in view of this, a wide range of medications have been tried. Individual patients have

benefited from various drugs, but none have emerged as a standard treatment. Perhaps the most predictable benefits come from treating manifest anxiety and depression with anti-anxiety and antidepressant drugs, and from treating psychotic symptoms with antipsychotic drugs. These treatments relieve suffering and can improve function, but do not in general alter the core symptoms of intrusive thoughts and images, hyperarousal, and emotional numbing.

Classes of medications that have helped individual patients with PTSD include benzodiazepines, dopamine antagonists (neuroleptics), specific serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), tricyclic antidepressants, antiepileptic drugs (AEDs), lithium, beta-adrenergic blockers, and clonidine (an alpha 2-adrenergic agonist), to name a few. Cyproheptadine, a serotonin receptor blocker, has shown efficacy for suppression of nightmares in patients with PTSD (Gupta S, et al.: Efficacy of cyproheptadine for nightmares associated with posttraumatic stress disorder. *Compr Psychiatry*, 39:160-4, 1998 May-Jun). Recently, risperidone, an atypical neuroleptic, was shown to suppress intrusive mental phenomena in children and adolescents with PTSD – though it did not do so completely (Horrigan J, presentation at the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry annual meeting, October 1998; reported in *Psychiatric News*, December 18, 1998.)

A full-text patent search on "treatment" and "posttraumatic stress disorder" yielded 13 relevant patents (U.S. Patents Numbers 5,028,612; 4,962,128; 5,484,794; 5,488,056; 5,574,028; 5,574,029; 5,574,053; 5,708,014; 5,726,193; 5,763,457; 5,776,969; 5,852,036; 5,852,037), none of which dealt with glutamate or GABA-related mechanisms. Several patents on chemicals affecting NMDA-glutamate neurotransmission include PTSD in a long list of psychiatric disorders potentially treatable with those chemicals. To date, however, no specific glutamate antagonist has been tested as a treatment for PTSD in humans. In particular, there is no literature suggesting or reporting the combination of NMDA receptor antagonists and GABA-A agonists, or the use of a drug with combined NMDA antagonist-GABA-A agonist actions, in the treatment of PTSD.

One recent publication reviews "The role of NMDA receptor-mediated neurotransmission in the pathophysiology and therapeutics of psychiatric syndromes" (Heresco-Levy U, Javitt, DC, European Neuropsychopharmacology 8(1998):L 141-152). The authors note that NMDA antagonists infused into the amygdala can block the acquisition of an enhanced startle response, and infer that glutamate-dependent long-term potentiation may be critical for the development of conditioned fear and encoding of traumatic memories. However, they suggest that enhancers of NMDA receptor-mediated neurotransmission might have therapeutic effects in PTSD. They go on to state that up-regulators of NMDA neurotransmission might also reverse or prevent the cognitive deficits associated with PTSD.

Heresco-Levy and Javitt also describe the hypothesis that schizophrenia is a hypoglutamatergic state, while proposing that excessive NMDA-glutamate neurotransmission may underlie certain cases of major depression. D-cycloserine, a mixed agonist-antagonist binding to the glycine site on the NMDA receptor, is advanced as a treatment for both conditions. It is evident from this and other reviews (not enumerated here) that abnormalities of NMDA-glutamate neurotransmission are associated with psychiatric symptoms and syndromes and the various modulators of NMDA-glutamate neurotransmission are candidates for therapeutic use in mental disorders. However, available literature does not propose that NMDA antagonists would be therapeutic for PTSD, OCD, or the repetitive thoughts, perceptions, and actions that may occur as part of other neuropsychiatric disorders. The literature is totally silent on treatment with agents that combine NMDA antagonism with GABA-A agonism.

In summary, PTSD is a common disorder with significant morbidity and frequent complications, which include physical illness and substance abuse. Available drug treatment is limited in efficacy. Although a role of glutamate and NMDA receptors in the establishment of PTSD is suggested by animal models, specific NMDA receptor antagonists have not been reported as a treatment for PTSD in human patients. There exists the need for additional drugs to treat PTSD,

that can provide relief of specific symptoms of the disorder, without unacceptable toxicity. An efficacious drug treatment might not only treat PTSD, but might prevent it if given soon after stress.

5 Obsessive-Compulsive Disorder

Description of OCD

10 Obsessive-compulsive disorder (OCD) is an anxiety disorder characterized by recurrent obsessions or compulsions sufficient to cause marked distress. These behaviors are time-consuming, or significantly interfere with the person's normal functioning, social activities, or relationships. Obsessions are recurrent ideas, thoughts, images, or impulses that enter the mind and are persistent, intrusive, and unwelcome. Attempts are made to ignore or suppress the thoughts, or to neutralize them with some other thought or action. The individual recognizes them as a product of his or her own mind. Compulsions are repetitive, purposeful behaviors performed in response to an obsession, and are designed to neutralize or prevent discomfort or some dreaded event or situation. However, the activity is excessive, or not connected realistically with that which it is designed to prevent. The affected person recognizes that his or her behavior is unreasonable. (Robertson MM, Yakely J: Gilles de la Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. In: Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM: Neuropsychiatry. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, pp.827-870).

25 *Epidemiology of OCD*

30 Estimates of the lifetime prevalence of OCD in the US have ranged from 1.9% to 3.2%. Milder forms of obsessive-compulsive behavior are even more common. The lifetime risk of developing OCD within a normal life span has been estimated at 5.4% (Bland RC, Newman SC, Orn H: Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Acta Psychiatr Scand 77 (Suppl): 338, 1988). The

disorder usually is chronic, with only about 1/3 of patients having spontaneous remissions (Robertson and Yakely, *supra*).

Pathophysiology of OCD

5

10

15

20

OCD is currently thought to be due to excessive activity in neural circuits involving the orbital frontal cortex, the anterior cingulate region, the caudate nucleus and the thalamus. Recurrent activity in these circuits produces the characteristic recurrent, stereotypic obsessions and compulsions. This localization of OCD has been supported by a number of brain imaging studies with differing methodologies and overlapping results (Saxena et al.: Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;(35):26-37). Saxena and colleagues hypothesize hyperactivity of an orbital frontal-subcortical circuit, due to an imbalance of tone in direct versus indirect striato-pallidal pathways. Neuropsychological testing also suggests dysfunction of orbital frontal structures and their subcortical connections (Schmidtke K, et al.: Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 43:666-73, 1998 May 1; Purcell R, et al.: Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function. *Biol Psychiatry*, 43:348-57, 1998 Mar 1).

25

30

From the standpoint of neurotransmitter function, the broadest scientific consensus supports a role for serotonergic system dysfunction in OCD. (Robertson and Yakely, *supra*.) Of greatest importance is the observation that serotonin reuptake inhibitors (SRIs) are the most consistently effective drug treatments of the disorder. In addition, studies have shown differences in serotonergic transmission between OCD patients and controls. As one example of many, patients with OCD have a lesser increase in prolactin after d-fenfluramine challenge than do normal controls. (D-fenfluramine is a SRI). Furthermore, patients with more blunting of the prolactin response tend to have worse symptoms of OCD (Monteleone, et al.: Prolactin response to d-fenfluramine in obsessive-compulsive patients, and outcome of fluvoxamine treatment. *Br J Psychiatry* 170:554-7, 1997 Jun).

Dopamine may also have a role in producing the symptoms of OCD. Direct and indirect dopamine agonists, including levodopa and amphetamine, can produce stereotypical 'ritual-like' behavior in animals, and the use of stimulants in humans has been documented to produce repetitive actions resembling the compulsive behaviors of OCD (Robertson and Yakely, *supra*). The ability of dopamine antagonists to augment the therapeutic effects of SRIs is compatible with a hypothesis of dopaminergic hyperactivity at synapses involved in symptom production.

More recent research has suggested a role for glutamate in the production of OCD symptoms, and perhaps an ancillary role for a deficiency of GABA. Moore et al. (J. Am Acad. Child Adolesc. Psychiatry, June, 1998 37 (6):663-667) report a case of a 9-year old boy with OCD studied by PET scanning before and after successful treatment with paroxetine, a specific serotonin reuptake inhibitor (SSRI). They found major changes in glutamate resonance in the caudate region. They inferred that serotonin-glutamate interaction was involved in the pathophysiology of OCD. In a study of benzodiazepine receptors in lymphocyte membranes of patients with anxiety disorders, including OCD, patients with OCD had 25% fewer benzodiazepine binding sites than normal controls (Rocca P et al.: Peripheral-type benzodiazepine receptors in anxiety disorders. Acta Psychiatrica Scandinavica 84:6: 537-544, 1991 Dec). This finding suggests that GABA- linked inhibition may be lacking in patients with OCD, as well as in other anxiety disorders.

Drug Treatment of OCD

SRIs (i.e., SSRIs plus clomipramine, a tricyclic antidepressant with predominant serotonin reuptake inhibition) are the mainstay of drug treatment for OCD. However, not all patients with OCD respond to SRIs, some do not tolerate them, and many have only a partial response. (Rasmussen SA, Eisen JL: Treatment strategies for chronic and refractory obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry, 58 Suppl 13:9-13, 1997). In a 1997 review, Henrietta Leonard notes that "The only agents that have shown significant improvement as

augmenting agents to an SRI/SSRI in systematic trials have been clonazepam and haloperidol." (Leonard H: New developments in the treatment of obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry, 58 Suppl 14:39-45; discussion 46-7, 1997). Clonazepam is a GABA-A agonist with effects on serotonergic transmission; haloperidol a dopamine receptor blocker. Other second-line or augmenting agents, for which there is less supporting evidence, include other dopamine antagonists, lithium, clonidine (an alpha 2- adrenergic agonist), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), buspirone (a serotonin 1A agonist), and various other drugs that affect serotonergic transmission. Dopamine antagonists may be more useful in augmenting the response of OCD to SSRIs in patients with a personal or family history of tics (McDougle CJ: Update on pharmacologic management of OCD: agents and augmentation. J Clin Psychiatry, 58 Suppl 12:11-7, 1997).

Somatoform Disorders: Somatization Disorder, Conversion Disorder, Hypochondriasis, and Body Dysmorphic Disorder

Description of Somatoform Disorders

Somatoform disorders are conditions characterized by physical symptoms without a known physiological explanation, and presumed to be caused by psychological processes. "The common feature of the Somatoform Disorders is the presence of physical symptoms that suggest a general medical condition (hence the term somatoform) and are not fully explained by a general medical condition, by the direct effects of a substance, or by another mental disorder (e.g., Panic Disorder)." (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994). Somatoform disorders are divided into a number of syndromes; complete, formal diagnostic criteria for them can be found in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association, *supra*). Of relevance to this application are three disorders in which repetitive, unwanted stereotyped thoughts, (in this case thoughts about somatic symptoms), are prominent:

1) Somatization Disorder is a chronic condition with onset before age 30 and duration greater than 6 months, characterized by numerous somatic complaints without demonstrable general medical causes, involving several different organ systems, and including four pain symptoms, two gastrointestinal symptoms, one sexual symptom, and one neurological symptom.

2) Conversion Disorder: unexplained sensory or motor complaints without a demonstrable general medical or neurological cause. Complaints are assessed by the clinician as being related to psychological factors.

3) Hypochondriasis is a morbid preoccupation with the fears of having, or the belief that one already has, a serious disease. These are accompanied by misinterpretation of bodily symptoms and evidence from physical examination and laboratory tests that exclude the disease with which the individual is preoccupied. The fears or beliefs cause distress and/or functional impairment, last 6 months or more, and are not relieved by medical evaluation and reassurance.

4) Body Dysmorphic Disorder: is a morbid preoccupation with an imagined defect in appearance, or grossly disproportionate concern about an actual minor physical anomaly. It is often associated with compulsive behaviors such as picking at the skin, reassurance seeking, and mirror checking (Phillips KA: Body dysmorphic disorder: diagnosis and treatment of imagined ugliness. J Clin Psychiatry, 57 Suppl 8():61-4).

Epidemiology of Somatoform Disorders

Estimates of prevalence vary, depending on the population studied. Obviously, the disorders are much more common in clinical samples than in the general population. However, even in the general population, the prevalence is substantial. A few recent studies illustrate this point.

1) In a community study carried out by general practitioners in two neighborhoods in Florence, Italy, the authors reported the following 1-year prevalence figures: 0.7% for somatization disorder, 0.3% for conversion disorder, 4.5% for hypochondriasis, and 0.7% for body dysmorphic disorder. (Faravelli C, et al.: Epidemiology of somatoform disorders: a community survey in Florence. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 32(1):24-9 1997 Jan).

2) The prevalence of somatoform disorders in two rural primary care practices was 11.1% (Philbrick JT, et al.: The prevalence of mental disorders in rural office practice. J Gen Intern Med, 11(1):9-15 1996 Jan).

3) A community survey of Chinese-Americans living in Los Angeles showed a 3.6% prevalence of "neurasthenia", a somatoform disorder not specified in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, but recognized widely as a discrete syndrome. Neurasthenia has features in common with hypochondriasis and somatization disorder. Of note, these individuals were screened to exclude anxiety disorders or depression as the cause of their somatic symptoms.

Relationship of PTSD to Somatization

Somatoform disorders, like PTSD, involve repetitive unwanted, intrusive or involuntary stereotyped thoughts, perceptions, and behaviors. In addition to this similarity, PTSD, somatization, and dissociation frequently occur together in the same patients. In a study of over 500 individuals who had been exposed to traumatic experiences, PTSD, dissociation, somatization, and affect dysregulation were highly interrelated. (van der Kolk BA, et al.: Dissociation, somatization, and affect dysregulation: the complexity of adaptation of trauma. Am J Psychiatry, 153(7 Suppl):83-93 1996 Jul). The authors concluded that "PTSD, dissociation, somatization, and affect dysregulation represent a spectrum of adaptations to trauma. They often occur together, but traumatized individuals may suffer from various combinations of symptoms over time." Victims of torture, a most extreme stress, frequently develop a combination of somatization and PTSD (Priebe S;

Esmaili S: Long-term mental sequelae of torture in Iran--who seeks treatment? J Nerv Ment Dis, 185(2):74-7 1997 Feb).

5 *Pathophysiology of Somatoform Disorders*

There has been surprisingly little research on the regional brain function in the somatoform disorders in general. However, there has been much work on regional brain function in clinical and experimental pain, using such techniques as PET
10 scanning and functional MRI (fMRI). Similarly, much more is known about the neurochemistry of pain than about the neurochemistry of somatoform disorders. The study of pain is a valuable source of ideas related to the treatment of somatoform disorders, though obviously analgesics are not *ipso facto* treatments for somatoform disorders, nor would treatments for somatoform disorders necessarily
15 be analgesics. The important link is that *emotional distress related to a somatic perception* is a common feature of pain and the somatoform disorders mentioned here. The physiological mechanism underlying emotional distress in the somatization disorders is likely to involve limbic system nuclei and pathways related to the emotional (as opposed to the purely sensory) aspects of pain
20 perception. The following section summarizes some facts about pain transmission relevant to the present invention.

GABA, Glutamate, and Pain

25 Patients with some types of somatoform disorders experience pain. Pain transmission and modulation in the spinal cord are strongly affected by GABA and glutamate. NMDA-receptor mediated processes are involved in the development of states of hypersensitivity to pain. "Information concerning amplification systems in
30 the spinal cord, such as the NMDA receptor, is a step toward understanding why and how a painful response is not always matched to the stimulus. Such events have parallels with other plastic events such as long-term potentiation (LTP) in the

hippocampus" (Dickenson AH, et al.: The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol*, 28(5):633-8 1997 May). Ultimately, the balance of NMDA-mediated amplification and GABA-mediated attenuation determines the intensity of the pain signal transmitted from the spinal cord to the brain. Dickenson et al. (*supra*) observe that in inflammatory conditions, increased GABA activity offsets increased glutamate activity, while in neuropathic pain, it does not. This corresponds to the clinical observation that neuropathic pain may be more excruciating than pain due to tissue damage and inflammation.

Spinal cord stimulation is used clinically to alleviate intractable pain, e.g., from cancer. In animal models, the effect of spinal cord stimulation is to decrease the release of glutamate and aspartate at the dorsal horns, and to increase the release of GABA (Cui JG, et al.: Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain*, 73(1):87-95 1997 Oct). This supports the idea that more GABA and less glutamate (in the vicinity of NMDA receptors) is associated with analgesia. The spontaneous activity of dorsal horn neurons is suppressed by GABA and increased by glutamate, via an NMDA-receptor dependent mechanism. Augmented release of GABA partially explains the analgesic benefits of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). In a cat model, the analgesic effects of electrical stimulation of peripheral nerves were partially blocked by picrotoxin, a GABA-A antagonist – suggesting a GABA-A mediated component (Jeong Y, et al.: Effects of iontophoretically applied naloxone, picrotoxin and strychnine on dorsal horn neuron activities treated with high frequency conditioning stimulation in cats. *Yonsei Med J*, 36(4):336-47 1995 Sep).

Based on similar studies involving the brain as well as the spinal cord, central pain, due to damage to the brain or spinal cord, has been attributed to a combination of glutamatergic and GABAergic mechanisms.

5 "Recent evidence suggests that central pain, i.e., pain due to central nervous system damage, may be due to a deranged neurotransmission between the sensory thalamus and sensory cortical areas. Central pain can be controlled either by opposing glutamate neurotransmission or potentiating GABAergic transmission. It is speculated that a relative hypofunction of the GABAergic inhibition both at thalamic and cortical levels leads to a sectorial excitatory hypertonus in those same areas. A blend of the two should mark each patient. A pharmacological dissection approach is provided that should optimize the treatment, up to now globally poor, of central pain." (Canavero S; Bonicalzi V: The neurochemistry of central pain: evidence from clinical studies, hypothesis and therapeutic implications. *Pain*, 74(2-3):109-14 10 1998 Feb).

Drug Treatment of Somatoform Disorders

15 Among the somatoform disorders, Body Dysmorphic Disorder has the best established drug treatment, SRIs. (Phillips, *supra*; Phillips KA, et al.: Efficacy and safety of fluvoxamine in body dysmorphic disorder. *J Clin Psychiatry*, 59(4):165-71 1998 Apr; Perugi G, et al.: Fluvoxamine in the treatment of body dysmorphic disorder (dysmorphophobia) *Int Clin Psychopharmacol*, 11(4):247-54 1996 Dec). This is perhaps not surprising, in view of its similarity to OCD, which also 20 responds to SRIs in many cases. Phillips points out that augmentation with buspirone or neuroleptics may be helpful in Body Dysmorphic Disorder just as it is in OCD. However, the investigators cited above note that only about 2/3 of the patients they treated improved with SRIs.

25 For the other somatoform disorders, antidepressants of various kinds are most often used. They often are warranted because the patient has concurrent major depression or dysthymia, but they clearly can work in cases where the somatic symptoms are not accompanied by obvious depression. The concept of "masked depression" or "depressive equivalent" has been used for decades to 30 explain these responses (Downes-Grainger E, et al.: Clinical factors associated with short-term changes in outcome of patients with somatized mental disorder in primary care. *Psychol Med*, 28(3):703-11 1998 May.)

When patients' somatic complaints and concerns reach delusional proportions, they may get relief from neuroleptic drugs. These, of course, have problematic long-term side effects such as tardive dyskinesia.

5 Some patients may get transient relief of somatic symptoms and concerns from opiates or benzodiazepines. Unfortunately, tolerance develops. Prescription drug dependence or abuse can result.

10 The use of SRIs for Body Dysmorphic Disorder represents significant progress; so does the awareness that many patients who amplify symptoms will benefit from antidepressant drugs, even if they do not show manifest depression. Nonetheless, not all patients will respond to these treatments. For Somatization Disorder, Conversion Disorder, and Hypochondriasis, drug treatment to date has been less satisfactory.

15 *The Context of the Invention*

 In summary, PTSD, OCD and four somatoform disorders – Somatization Disorder, Conversion Disorder, Hypochondriasis, and Body Dysmorphic Disorder,
20 are neuropsychiatric disorders characterized by intrusive, repetitive stereotyped thoughts, perceptions and behaviors that cause significant distress and disability for a substantial portion of the general population. A widely effective and tolerable drug treatment would significantly improve the treatment prospects for patients suffering from these neuropsychiatric disorders. In addition, it would offer a
25 meaningful new treatment option in psychopharmacology – distinct from antidepressants, anti-anxiety drugs, mood stabilizers (e.g., lithium, valproate), and neuroleptics. Thus, it would offer a new method of treating residual symptoms of patients partially responsive to treatment with any of these established classes of psychotropic agents.

Summary of the Invention

The present invention provides a method for treating: (1) neuropsychiatric disorders such as posttraumatic stress disorder (PTSD), obsessive-compulsive disorder (OCD) and somatoform disorders, for which it alleviates characteristic symptoms; and (2) symptoms of other neuropsychiatric disorders such as Schizophrenia, Major Depression and Bipolar Disorder, whenever their symptoms include recurrent unwanted, intrusive or involuntary stereotyped, thoughts, perceptions, or behaviors. More generally, the present invention provides a method for treating any neuropsychiatric disorder, including any anxiety disorder, psychotic disorder, mood disorder or somatoform disorder.

In one aspect, the invention provides a method for treating neuropsychiatric disorders by administering a pharmacological agent, that both (i) acts directly or indirectly as an agonist at GABA-A receptors and (ii) decreases NMDA-type glutamate neurotransmission by a direct, indirect or modulatory mechanism. Specific instances include calcium N-acetylhomotaurinate (acamprosate), magnesium N- acetylhomotaurinate, other salts of N-acetylhomotaurinate, derivatives of N- acetylhomotaurinate with similar pharmacodynamic effects on GABA and NMDA-type glutamate neurotransmission, and pro-drugs that are metabolized in the liver, blood, or brain to yield N-acetylhomotaurinate or a derivative with similar pharmacodynamic effects. In another aspect, the present invention provides methods for treating neuropsychiatric disorders by administering more than one pharmacological agent that, in combination, act to increase GABA-A neurotransmission and decrease NMDA-type glutamate neurotransmission.

The present invention also provides a method for treating neuropsychiatric disorders by combining memantine, magnesium, or a non-competitive NMDA receptor antagonist with acamprosate, or another compound or mixture thereof (specifically including those enumerated in the previous paragraph) that simultaneously decreases the postsynaptic response to glutamate at NMDA-type receptors and also directly or indirectly increases GABA-A transmission. In

preferred embodiments, magnesium is used as a non-competitive NMDA receptor antagonist. Alternatively, a GABA-A agonist can be combined with a compound that has both NMDA antagonist activity and GABA-A agonist activity.

5 In other preferred embodiments, the present invention sets forth that magnesium can augment the effect of pharmacological agents used to treat neuropsychiatric disorders including anxiety disorders such as posttraumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder, somatoform disorders, mood disorders, psychotic disorders and other disorders with recurrent stereotyped, thoughts,
10 perceptions, or behaviors that are unwanted, intrusive, or involuntary. Synergistic activity of magnesium and pharmacological agents that act to simultaneously decrease NMDA-glutamate neurotransmission and augment GABA-A neurotransmission has been demonstrated previously in treatment of movement disorders. (This is detailed in co-pending application Serial No. 09/193,892, which
15 is incorporated herein by reference.) Thus, in the present invention, magnesium is combined with pharmacological agents that act to simultaneously decrease NMDA-glutamate neurotransmission and augment GABA-A neurotransmission to treat neuropsychiatric disorders.

20 In other embodiments, any combination of agents that act as NMDA receptor antagonists together with one or more agents that facilitate GABA-A neurotransmission (by acting as GABA-A receptor agonists, by increasing GABA-A release, by inhibiting the re-uptake of GABA from the synapse, or by increasing the post-synaptic response to GABA-A receptor stimulation), with or without
25 magnesium, are used for treatment of neuropsychiatric disorders.

A pill combining agents that act as NMDA-type glutamate receptor antagonists, GABA agonists and magnesium is proposed as a specific vehicle for the delivery of this combined therapy. In addition, other oral preparations are
30 suggested; the mixture can be delivered in a syrup, elixir, or time-release capsule. The latter is suggested as one method for prolonging the duration of action of a dose of the mixture.

In a final embodiment, agents or combinations of agents having both the activity of NMDA antagonism and GABA-A agonism are used to prevent development of PTSD in individuals exposed to extreme stress. Alternatively compositions with combined NMDA antagonism and GABA-A agonism are used to prevent symptoms of an acute stress reaction from continuing or evolving into PTSD. It is particularly preferred that these agents are used to prevent the development of substance abuse, for example alcoholism, subsequent to extreme stress or as a complication of posttraumatic stress disorder.

10 Definitions

"Effective": "Effective" as used herein in reference to dose refers to the administration of a specific amount of a pharmacologically active agent tailored to each individual patient manifesting symptoms of neuropsychiatric disorder, sufficient to cause a reduction or improvement in any of the associated symptoms, with tolerable adverse effects. Experimentally, doses of acamprosate ranging from 333 mg to 666 mg administered three to four times daily are effective. A person skilled in the art will recognize that the optimal dose of a pharmaceutical agent administered will vary from one individual to another. Dosage in individual patients should take into account the patient's height, weight, rate of absorption and metabolism of the medication in question, and the stage of the disorder to be treated, as well as what other pharmacological agents are administered concurrently.

"Non-toxic": As used herein, "non-toxic" refers to the administration of a dose of a medication in question, wherein the active components in the composition cause no adverse effects intolerable to the patient to whom it is administered, or judged by the physician to be a contraindication to continuing the medication.

"Acamprosate": As used herein, "acamprosate" refers to calcium N-acetylhomotaurinate. These two terms may be used interchangeably. "N-acetylhomotaurinate" and "acetylhomotaurinate" are used interchangeably.

"Acamprosate and related compounds": "Acamprosate and related compounds" refers to calcium acetylhomotaurinate, magnesium acetylhomotaurinate, other salts of N- acetylhomotaurinate, and acetylhomotaurine base, and those derivatives of homotaurine or acetylhomotaurine that have similar pharmacodynamic activity with respect to GABA-A and NMDA-type glutamate neurotransmission, and pro-drugs that are metabolized in the blood, liver, or brain to yield acetylhomotaurinate or derivatives with similar pharmacodynamic activity with respect to GABA-A and NMDA- type glutamate transmission. Acamprosate decreases the intracellular response of neurons stimulated by glutamate at the NMDA receptor, and enhances GABA-A transmission, at least in part by an antagonist effect on pre-synaptic GABA - B inhibitory autoreceptors. For ease of expression, I refer to acamprosate and similar compounds with similar CNS pharmacodynamics by various terms which as used herein should be regarded as synonymous: "GABA agonists and NMDA antagonists", "GABA-A agonists and NMDA-antagonists", "agents that increase GABA transmission and decrease NMDA-type glutamate transmission", "GABA agonists and glutamate antagonists", and "up regulators of GABA transmission and down- regulators of NMDA-type glutamate transmission".

"GABA-A transmission": "GABA-A transmission refers to the pharmacodynamic phenomena associated with the activation of GABA-A receptors by GABA. Enhancement of GABA-A transmission may involve increasing the release of GABA, decreasing its metabolism, decreasing the re-uptake of GABA from the synapse, increasing receptor binding, or increasing the cellular effects of receptor binding.

"GABA-A receptor agonist": "GABA-A receptor agonist", as used herein refers to molecules that are capable of enhancing GABA-A transmission (as defined above).

"NMDA receptor antagonist": As used herein, "NMDA receptor antagonist" is any molecule that inhibits or diminishes the postsynaptic response of NMDA-type glutamate receptors to glutamate.

5 "NMDA-type glutamate neurotransmission": "NMDA-type glutamate Neurotransmission" is used herein to broadly refer to anything that would decrease NMDA-glutamate transmission, whether it acts before the synapse, at the receptor binding site, within the ion channel, within the cell membrane, or inside the neuron. This includes anything that reduces release of glutamate at synapses with
10 NMDA receptors, alters the binding of glutamate to NMDA receptors or alters the number of NMDA receptors.

"Neuropsychiatric disorder": As used herein, "neuropsychiatric disorder" is used synonymously with "mental disorder", or "psychiatric disorders" the term
15 "Neuropsychiatric disorders, encompasses any anxiety disorder (for example Panic Attack, Agoraphobia, Panic Disorder Without Agoraphobia, Panic Disorder With Agoraphobia, Agoraphobia Without a History of Panic Disorder, Specific Phobia, Social Phobia, Obsessive-Compulsive Disorder, Posttraumatic Stress Disorder, Acute Stress Disorder, Generalized Anxiety Disorder, Anxiety Disorder Due to a General
20 Medical Condition, and Substance-Induced Anxiety Disorder and Anxiety Disorder Not Otherwise Specified), any psychotic disorder (for example Schizophrenia, Schizophreniform Disorder, Schizoaffective Disorder, Delusional Disorder, Brief Psychotic Disorder, Shared Psychotic Disorder, Psychotic Disorder Due to a General Medical Condition, and Substance-Induced Psychotic Disorder and
25 Psychotic Disorder Not Otherwise Specified) and any mood disorder (Major Depressive Disorder, Dysthymic Disorder, Depressive Disorder Not Otherwise Specified, Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder, Cyclothymic Disorder, Mood Disorder Due to a General Medical Condition, Substance-Induced Mood Disorder and Mood Disorder Not Otherwise Specified) known in the art. "Neuropsychiatric
30 Disorder" is used herein to refer to any neurological disease or mental disorder in which a major symptom is the occurrence of repetitive unwanted, intrusive or involuntary stereotyped thoughts, perceptions, or behaviors. Exemplary symptoms

of these disorders specifically include obsessions, ruminations about fears of disease, posttraumatic "flashbacks", experiences of recurrent pain in the absence of somatic disease, compulsions, and tics. Particularly preferred mental disorders with such symptoms as characteristic features include Obsessive-Compulsive Disorder (OCD), Posttraumatic Stress Disorder (PTSD), Hypochondriasis, Pain Disorder, and Somatization Disorder. Other preferred mental disorders that may have such symptoms include, but are not limited to Schizophrenia, Major Depression, and Bipolar Disorder. Neurological Disorders characterized by such symptoms include tics, Gilles de la Tourette Syndrome (TS), and focal dystonia; other neurological disorders that may have such symptoms include Huntington's disease.

"Posttraumatic stress disorder": The term "posttraumatic stress disorder" or "PTSD" as used herein to describe an anxiety disorder characterized by an immediate or delayed response to a catastrophic event, characterized by re-experiencing the trauma, psychic numbing or avoidance of stimuli associated with the trauma, and increased arousal. Re-experiencing phenomena include intrusive memories, flashbacks, nightmares, and psychological or physiological distress in response to trauma reminders. Such responses are anxiety producing and can have significant impact, both chronic and acute, on a patient's quality of life and physical and emotional health.

"Obsessive-compulsive disorder": "Obsessive-compulsive disorder" or "OCD" is an anxiety disorder characterized by recurrent obsessions or compulsions sufficient to cause marked distress in the individual. They are time-consuming, or they significantly interfere with the person's normal functioning, social activities, or relationships. Obsessions are recurrent ideas, thoughts, images, or impulses that enter the mind and are persistent, intrusive, and unwelcome. Attempts are made to ignore or suppress the thoughts, or to neutralize them with some other thought or action. The individual recognizes them as a product of his or her own mind. Compulsions are repetitive, purposeful behaviors performed in response to an obsession, and are designed to neutralize or prevent discomfort or some dreaded

event or situation. A common obsession concerns thoughts of contamination; excessive handwashing is a common compulsion.

5 "Tardive dyskinesia": As used herein "tardive dyskinesia" is meant to include tardive dystonia and other movement disorders related to long-term neuroleptic use. The abbreviation TD may be used in place of the term "tardive dyskinesia".

10 "Tourette's syndrome": "Tourette's syndrome" as used herein is synonymous with "Gilles de la Tourette syndromes", "Tourette syndrome", "Tourette disorder", and similar expressions. The abbreviation TS may be used in place of any of these terms.

15 "Blepharospasm": As used herein, "blepharospasm" includes Meige syndrome, which is a combination of blepharospasm and dystonia of the face and/or neck.

20 "Tic disorder": "Tic disorder" as used herein, refers to an abrupt repetitive movement, gesture, or utterance that often mimics a fragment of purposeful behavior. Tics are characterized by stereotyped, repetitive, but irregularly rhythmic involuntary movements. They include both motor tics and vocal (phonic) tics. Tic disorders include, for example, simple tics, multiple tics and Gilles de la Tourette syndrome, defined as multiple tics with vocalizations.

25 "Movement disorder": "Movement disorder", as used herein, is used to refer to all forms of abnormal and involuntary movements, including vocalizations. Movement disorders include, for example, tardive dyskinesia (TD), tics, Gilles de la Tourette syndrome (TS), Parkinson's disease, Huntington's disease, and focal dystonias such as blepharospasm.

30

Detailed Description of the Invention

5 The present invention relates to treatment of any neuropsychiatric disorder (e.g. any anxiety disorder, any psychotic disorder, any mood disorder or any somatoform disorder) in which a major symptom is the occurrence of repetitive unwanted, intrusive or involuntary stereotyped thoughts, perceptions or behaviors. In particular, the present invention provides treatments for neuropsychiatric disorders including PTSD, OCD, and somatoform disorders, and treatment for such repetitive thoughts, perceptions, and behaviors when they occur as symptoms of 10 other disorders including for example Schizophrenia, Major Depression, and Bipolar Disorder. In one aspect of the present invention, I have discovered that an agent used for the treatment of abstinent alcoholics, and more recently for the treatment of movement disorders, (see pending U.S. Patent Application, serial number 09/006,641), and not contemplated for use in treatment of neuropsychiatric 15 disorders is effective in reducing symptoms associated with neuropsychiatric disorders.

Several years ago, I hypothesized that tardive dyskinesia, other neuroleptic-induced movement disorders, and spontaneous movement disorders that resemble 20 them, represent a form of non-linear oscillation in neural circuits involving the basal ganglia, and that oscillation might be reduced by agents that block excitatory neurotransmission. PET scan studies have demonstrated increased metabolism in the globus pallidus and primary motor cortex in schizophrenic patients with TD, but not in those without TD (Pahl et al., *J Neuropsych Clin Neurosci* 7:457, 1995). 25 This suggests that TD is associated with hyperactivity in a motor control circuit, which functions as a nonlinear oscillator.

As noted above, I advanced the hypothesis that agents that act to reduce the gain in a motor control circuit through the striatum, can have a beneficial action on 30 TD and related movement disorders (e.g., Tourette's syndrome and tics). GABA is an inhibitory neurotransmitter in the striatum. Support for my hypothesis comes from animal evidence indicating that agents that directly or indirectly stimulate

GABA receptors can decrease neuroleptic-induced dyskinesias (Gao et al. *J Neural Transmission* 95:63, 1993; Stoessl, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 54:541, 1996).

Rats with neuroleptic-induced dyskinesia demonstrate decreased striatal levels of glutamic acid decarboxylase, the rate-limiting enzyme in the production of GABA (Delfs et al., *Exp. Neurol.*, 133:175, 1995).

I proposed, without limiting the biochemical mechanism of the invention, that drugs acting to reduce the gain in the hypothesized oscillator circuit would reduce the involuntary movements of tardive dyskinesia. GABA, glutamate, and dopamine are the principal neurotransmitters in the circuit. Other neurotransmitters, including norepinephrine, serotonin, acetylcholine and endogenous opiates are hypothesized to have indirect actions on the oscillator circuit. In my co-pending patent applications, Serial Nos. 08/861,801 and 09/193,892, the teachings of which are incorporated herein by reference, I disclosed that certain antagonists of excitatory neurotransmitters are effective in treating both the movement and cognitive disorders associated with TD, tardive dystonia, and related movement disorders. In the present application, I propose in a non-limiting fashion that antagonist-type drugs that act to reduce the gain in the oscillator circuit can be used to treat a wide variety of neuropsychiatric disorders that fall under a broad range of classifications. Support for this hypothesis is set forth below.

Relating neuropsychiatric disorders to movement disorders

There are noteworthy similarities between PTSD and tics. Like PTSD, tics involves the repetitive involuntary, stereotyped phenomena – thoughts and images in the case of PTSD and simple non-purposeful movements in the case of tics. In both cases, neocortical representations are activated by striatal or limbic input. Tics can be temporarily suppressed with conscious effort. However, when the effort stops or when tics break through despite an effort at suppression, there often is a rebound in frequency or intensity. A similar phenomenon has been demonstrated with intrusive imagery in an experimental model of PTSD phenomena – recall by subjects of images from a distressing film (Davies MI; Clark DM: Thought

suppression produces a rebound effect with analogue post-traumatic intrusions.
Behav Res Ther, 36:571-82, 1998 Jun).

There is also a strong association of OCD with movement disorders. OCD
is associated with Gilles de la Tourette syndrome (Tourette syndrome, TS), as well
as with several other basal ganglia diseases including Sydenham's chorea and
Huntington's disease. There is strong evidence of a link between OCD and motor
tics. While estimates of the occurrence of OCD in patients with TS vary from 5%
to over 50%, all estimates are significantly higher than the prevalence of OCD in
the general population. Shared clinical features between OCD and TS include
"waxing and waning of symptoms, early age at onset, ego-dystonic behavior (i.e.,
behavior contrary to an individual's conscious preferences), worsening with
depression and anxiety, and their occurrence in the same families" (Robertson and
Yakely, *supra*). Genetic studies suggest that in some families, there is a single
autosomal dominant gene that can be expressed phenotypically as TS, OCD, or
both. TS is most often treated with dopamine antagonists and OCD with serotonin
reuptake inhibitors (SRIs). However, the addition of dopamine antagonists can
augment the therapeutic efficacy of SRIs in OCD, and the addition of SSRIs can
augment the efficacy of dopamine antagonists in TS. All of these considerations
support the idea that there are overlapping physiologic mechanisms for OCD and
TS.

Both tics and OCD can be produced by the CNS effects of an autoimmune
reaction to infection with Group A beta-hemolytic streptococcus – the PANDAS
syndrome – Pediatric AutoImmune Disorders Associated with Streptococcus.
(Swedo SE, et al: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with
streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. Am J Psychiatry,
155:264-71, 1998 Feb). Similarly, traumatic brain injury can lead to the
simultaneous new onset of tics and OCD symptoms (Krauss JK; Jankovic J: Tics
secondary to craniocerebral trauma. Mov Disord, 12:776-82, 1997 Sep).

OCD symptoms were compared between patients with blepharospasm, a focal dystonia caused by basal ganglia dysfunction, and hemifacial spasm, a syndrome with superficially similar symptoms but due to peripheral nerve dysfunction. The blepharospasm patients had significantly more OCD symptoms on a symptom check list (Broocks, et al.: Higher prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with blepharospasm than in patients with hemifacial spasm. Am J Psychiatry, 155:555-7, 1998 Apr).

OCD is not only associated with TS, but obsessive-compulsive phenomena share common clinical features with tics. Both involve repetitive, stereotyped, involuntary phenomena. In the case of OCD, these are thoughts or purposeful motor sequences (compulsive rituals); in the case of tics they are simpler, non-purposeful movements. Both involve activation of neocortical representations by limbic or striatal inputs.

As noted above, there are clinical and physiological similarities between tics, the obsessions and rituals of OCD, and the intrusive thoughts and images of PTSD. Although, the pathophysiologic, epidemiological and clinical association of tics and OCD is somewhat stronger than that of PTSD with tics, both PTSD and OCD can be correlated with tics. Therefore, I reasoned that treatments helpful for tics would be helpful for intrusive phenomena in PTSD, and that if they were helpful in PTSD, they would also be helpful for the obsessions and compulsions of OCD.

A link between movement disorders and somatoform disorders can be made through the correlation between somatoform disorders, PTSD and OCD. A few relevant studies are as follows:

1) Rogers et al. studied the prevalence of somatoform disorders in a sample of 654 patients with anxiety disorders. Thirty-six (5.5%) of the subjects had past or current somatoform disorders. The subjects with somatoform disorders were significantly more likely to have histories of posttraumatic stress disorder (22% vs. 8%) (Rogers

MR, et al.: Prevalence of somatoform disorders in a large sample of patients with anxiety disorders. *Psychosomatics*, 37(1):17-22 1996 Jan-Feb).

2) Women with chronic pelvic pain not explained by a thorough gynecological evaluation were compared with controls who were either pain-free, or had pain in some other area of the body. The women with chronic pelvic pain had a much higher rate of past sexual abuse than those in either of the other two groups (Collett BJ, et al.: A comparative study of women with chronic pelvic pain, chronic nonpelvic pain and those with no history of pain attending general practitioners. *Br J Obstet Gynaecol*, 105(1):87-92 1998 Jan).

3) A study of 45 patients with pseudoseizures (non-epileptic seizures), with the pseudoseizure diagnosis confirmed by simultaneous video and EEG recording, revealed a 49% prevalence of posttraumatic stress disorder (Bowman ES; Markand ON: Psychodynamics and psychiatric diagnoses of pseudoseizure subjects. *Am J Psychiatry*, 153(1):57-63 1996 Jan).

4) A study of 442 patients with OCD revealed that 12% had a concurrent diagnosis of body dysmorphic disorder. The authors concluded that the two disorders are "strongly related" (Simeon D, et al.: Body dysmorphic disorder in the DSM-IV field trial for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 152(8):1207-9 1995 Aug). As noted above, subsequent studies have shown that SRIs, the mainstay of treatment for OCD, are efficacious in the treatment of body dysmorphic disorder.

5) Women with chronic pelvic pain unexplained by a gynecologic evaluation show the same abnormality of hypothalamic-pituitary-adrenal regulation as seen in women with PTSD. Compared with normal controls, in both cases the adrenal produces less cortisol in response to ACTH, and cortisol suppresses more with a low dose of dexamethasone (Heim C et al.,: Abuse-related posttraumatic stress disorder and alternations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with chronic pelvic pain. *psychosom Med*. 60(3):309-318 1998 May-Jun).

6) A study of 256 college students demonstrated a positive correlation between self-reported nervous habits and tics, their awareness of bodily sensations, and their level of anxiety. (Woods DW, et al.: Habits, tics, and stuttering. Prevalence and relation to anxiety and

somatic awareness. Behav Modif, 20(2):216-25 1996 Apr) While the direction of causality is not clear, the association is compatible with the idea that a common underlying physiological disturbance may predispose individuals to both tics and amplification of somatic symptoms.

Taken together, studies like these suggest that trauma can lead both to PTSD and to various somatoform disorders, and often to a combination of the two. There is an overlap in symptoms between hypochondriasis, body dysmorphic disorder, and OCD (specifically with obsessions). Similarly, there is an overlap in symptoms between tics and OCD (specifically with compulsions). Individuals with hypochondriasis or body dysmorphic disorder have obsessional thoughts about illness: or about their appearance. The symptoms of tics resemble simple compulsions. In all of these conditions there are recurrent, stereotyped, unwanted, intrusive or involuntary thoughts, perceptions, or behaviors. Moreover, all are associated with increased anxiety. These features suggest overlapping pathophysiology of the several conditions. The overlap in symptoms and mechanisms among the different disorders suggests that a treatment effective for PTSD, tics, and OCD would also be beneficial for somatoform disorders.

The Non-Obvious Leap – from Somatic Pain to Somatization.

Based on the physiology of pain transmission and modulation one would expect somatic pain to respond to a drug with combined GABA-A agonist and NMDA-glutamate antagonist properties, if the dosage of the drug were sufficient (Canavero S; Bonicalzi V: *supra*). However, somatization phenomena, with their similarities to PTSD, OCD, and tics, and with their putative generation by reverberating neural loops, might respond to dosages of such a drug that would not

be enough to significantly affect somatic pain transmission. In fact, the 5 patients I personally treat with acamprosate for movement disorders all have had intercurrent illnesses with pain as a symptom. None have reported analgesic effects from the dosage of acamprosate (333 to 666 mg) that they take several times a day for their movement disorder.

Based on the considerations above, I submit that drugs with combined GABA-A agonist and NMDA-glutamate antagonist effects in appropriate proportion, will relieve symptoms of somatoform disorders at non-toxic dosages, and at dosages not necessarily associated with general analgesia. Of course, the effect of these drugs on symptoms other than pain is not implied at all by the animal experiments on GABA, glutamate, and spinal pain transmission.

Treatment of neuropsychiatric disorders

Based on this experience and the above reasoning, I administered acamprosate to a patient with PTSD (see Case Report 1). The patient enjoyed significant relief of PTSD symptoms, in a dose-related manner, without side effects. The response of PTSD symptoms was not due to a non-specific alteration of mood or anxiety level. In fact, the patient experienced relief of flashbacks, traumatic memories and emotional numbing on days when she felt depressed or anxious. Improvements were experienced in the areas of the frequency of flashbacks, intrusive thoughts about traumatic events, and psychic numbing. Moreover, the patient was capable of talking more freely about traumatic events and showed a reduction in self-injurious behavior and the severity of her startle response.

In a previous and co-pending Continuation-in part patent application, serial number 09/193,892, I demonstrated that acamprosate, a combined GABA-A agonist/NMDA- glutamate antagonist had marked benefit in the treatment of tics. That benefit was enhanced by the addition of magnesium. The benefit of treatment with acamprosate was also improved by addition of an NMDA-glutamate antagonist

(for example memantine). In another aspect, benefit of treatment with acamprosate could be improved by co-administration of another GABA-A agonist. One of ordinary skill in the art will recognize that magnesium, an NMDA antagonist or a GABA-A agonist can be combined not only with acamprosate, but with any agent (or combination of agents) that has both NMDA antagonist activity or GABA agonist activity. When treating movement disorders, I also observed that the synergy of GABA-A actions and NMDA actions enabled the acamprosate, with or without magnesium, to provide significant therapeutic actions at non-toxic dosages. Moreover, this synergy of effect was observed in the absence of a corresponding synergy of toxicity. I propose, by extension, that this synergy of beneficial effects without synergy of toxicity should occur with the combined use of GABA-A agonists and NMDA-glutamate antagonists to treat neuropsychiatric disorders.

In the current invention, I disclose that acamprosate, a GABA-receptor agonist that also diminishes the postsynaptic response of NMDA-type receptors to glutamate can reduce or ameliorate symptoms associated with PTSD, OCD, somatoform disorders (somatization disorder, conversion disorder, hypochondriasis, and body dysmorphic disorder), and other neuropsychiatric disorders including depression, mania, and schizophrenia, when these disorders have symptoms involving repetitive stereotyped thoughts, perceptions, and behaviors. An important example is major depression, which frequently is associated with repetitive rumination on guilty or pessimistic themes.

Alternatively, acamprosate and related compounds can be used to treat symptoms, for example repetitive, unwanted involuntary or intrusive, stereotyped thoughts, perceptions or behaviors that are associated with a movement disorder. Some examples of movement disorders that might display such symptoms include Tourette's syndrome, focal dystonia, Huntington's disease, Parkinson's disease, Sydenham's chorea, systemic lupus erythematosus, and drug-induced movement disorders.

According to the theory of the present invention, a GABA-A agonist with concurrent antagonist effects on NMDA-type glutamate transmission reduces the severity of symptoms associated with neuropsychiatric disorders, including PTSD and by extension OCD and somatoform disorders. In addition, I propose that
5 acamprosate and other agents that both (i) decrease NMDA-type glutamate neurotransmission, and (ii) increase GABA-A receptor neurotransmission are useful in the treatment of PTSD, OCD, somatoform disorder and other neuropsychiatric disorders.

10 The class of drugs that have simultaneous, synergistic GABA-A agonism and NMDA antagonism at non-toxic dosages represent a major new class of therapeutic agents for neuropsychiatric disorders. I assert the novelty of the conception of these drugs as a 'breakthrough' in psychopharmacology. The principle advanced is that many important neuropsychiatric disorders involve the
15 abnormal activity of polysynaptic neural loops through the cortex, striatum, and thalamus. Abnormal activity of these loops produce recurrent, stereotyped, and unwanted, intrusive, or involuntary thoughts, perceptions, and behaviors. Limbic structures such as the amygdala and anterior cingulate region are part of these circuits, or influence them. Synapses with GABA or glutamate as their principal
20 transmitters, are part of these circuits. Or, GABA and glutamate modulate traffic at two or more synapses in these circuits. An excess or deficiency in GABA in the limbic system or basal ganglia, can contribute to a neuropsychiatric disorder. Because GABA-A agonism -- increasing an inhibitory influence -- is combined with NMDA antagonism -- decreasing an excitatory influence -- the gain in the
25 circuit is diminished at two or more synapses, leading to a substantial decrease in activity in the circuit as a whole. Normal neural traffic not involving recurrent activity in these cortical-striatal-thalamic circuits is affected to a lesser degree than is the activity responsible for symptom production. This is true because normal traffic is not influenced at as many synapses. In addition, some of the drugs
30 encompassed by this application may not reduce normal activity at individual synapses as much as they reduce excessive activity.

The invention disclosed here has a broad scope, comprising the use of drugs with a particular combination of actions for a specific therapeutic purpose. It is obvious to one skilled in the art that a variety of different compounds and delivery systems can be employed to embody the invention. Agents can be synthesized with two active moieties, one an NMDA antagonist and the other a GABA-A agonist. Or, agents with the desired combination of pharmacodynamic properties can be modified to improve their absorption, pharmacokinetics, or ability to cross the blood-brain barrier. Agents can be delivered by a variety of delivery systems, to improve reliability of absorption or convenience of administration.

Acamprosate (calcium N-acetylhomotaurinate) is the calcium salt of N-acetylhomotaurine, a derivative of the amino acid taurine. (Taurine is aminoethanesulfonic acid. Homotaurine is aminopropanesulfonic acid. Acetylhomotaurine is N-acetylaminopropanesulfonic acid.) It is used clinically in the treatment of abstinent alcoholics to reduce or inhibit their craving for alcohol. Acamprosate, which is chemically similar to the inhibitory neurotransmitter GABA, is a GABA agonist, particularly at GABA-A receptors. Moreover, it reduces the postsynaptic response of NMDA-type glutamate receptors and reduces calcium influxes through voltage-operated channels. (Wilde & Wagstaff, *Drugs*, 53:1039-53, 1997)

Acamprosate, because of its low toxicity, is a particularly attractive drug for use in treating patients that experience intolerable side effects when treated with the medications presently available for neuropsychiatric disorders. In controlled trials for alcoholism treatment involving 3,338 patients, acamprosate had no severe medical or neurological side effects. Indeed, the rate of subject dropout was identical in the group receiving acamprosate treatment and in the group receiving a placebo (Wilde and Wagstaff, *Drugs*, June, 53(6):1038- 53, 1996). Many patients experience intolerable side effects from the SRIs, which currently are the standard treatment for Acamprosate can be used either as a substitute for SRIs, or to augment the efficacy of SRIs and permit the use of lower, better-tolerated dosages.

The above hypothesis regarding a motor control circuit involving GABA (via GABA-A receptors) and glutamate (via NMDA receptors) implies that any drug that is a GABA-A agonist and an NMDA-type glutamate antagonist can ameliorate neuropsychiatric disorders. Acamprosate (calcium N-acetylhomotaurinate) is a specific example of such a drug for which I offer direct evidence in humans of efficacy in the treatment of PTSD. Other examples of such drugs include other salts of N-acetylhomotaurine, and those derivatives of homotaurine and acetylhomotaurine that have similar effects on GABA-A and NMDA-type glutamate transmission, and pro-drugs that are metabolized in the liver, blood, or brain to yield N-acetylhomotaurinate or related compounds with similar pharmacodynamic properties.

Accordingly, a preferred embodiment of the present invention provides derivatives of homotaurine and N-acetylhomotaurine at effective and non-toxic doses to a patient for treatment of neuropsychiatric disorders. Particularly preferred are derivatives of acamprosate that are readily absorbed from the gastrointestinal tract. Acamprosate is irregularly absorbed from the GI tract, in part due to the polar, hydrophilic character of the acetylhomotaurinate ion. It is well known in the art that certain derivatives of drugs may be absorbed better and more reliably because they are more lipophilic. For example, esters prepared from the acetylhomotaurinate ion would be more lipophilic, and therefore would have greater and more predictable absorption through the membranes of the intestinal mucosa. If such an ester were nontoxic and naturally metabolized in the body, for example, cleaved by enzymes in the blood, liver or the brain, it would be particularly preferred as a vehicle for reliably delivering the acetylhomotaurinate ion to the brain. Furthermore, such derivatives as described above would have, in appropriate dosages, equal or greater efficacy in treating any neuropsychiatric disorder responsive to acamprosate. Alternatively, the drug may be covalently attached to a lipophilic molecule for better absorption.

Generally, any pro-drug with improved delivery of acamprosate would also be a preferred means of delivery according to the present invention. A particularly

preferred form of acamprosate would be a derivative of acamprosate with a long half-life. Such a derivative of acamprosate would be clinically superior to acamprosate, because it could be taken once daily, rather than three or four times per day, as is necessary when acamprosate is used. An additional approach to
5 lengthening the half-life of acamprosate or a related medication is to deliver it in a time-release capsule.

In another preferred embodiment, a pharmaceutical agent is selected from the group of agents that act as GABA-receptor agonists and also act to decrease
10 NMDA receptor function by an indirect or modulatory mechanism such as, in a non-limiting fashion, acamprosate calcium (calcium N-acetylhomotaurinate), other salts of N-acetylhomotaurinate (e.g., magnesium N-acetylhomotaurinate or lithium N-acetylhomotaurinate), acetylhomotaurine base, other homotaurine derivatives that have similar pharmacodynamic actions on GABA and glutamate transmission, and
15 pro-drugs that are metabolized in the liver, blood, or brain to yield N-acetylhomotaurinate or related compounds with similar pharmacodynamic actions on GABA and glutamate transmission. In another preferred embodiment, a pharmaceutical agent is selected from the group of agents that have the ability to reduce glutamate-produced excitatory post-synaptic potentials in striatal cells,
20 including acamprosate and the range of similar compounds and pro-drugs described previously. In other preferred embodiments, a combination of two or more pharmaceutical agents is selected such that the combination acts concurrently to augment GABA transmission (particularly via GABA-A receptors) and to attenuate NMDA-type glutamate transmission (e.g., by non-competitive inhibition, or by
25 indirect or modulatory effects on NMDA receptors). A fourth embodiment is to combine such a compound or mixture of compounds with memantine or a similar non-competitive NMDA-receptor blocking agent described in detail below. The combinations may be either mixtures, covalently-bound moieties with combined action, or pro-drugs metabolized in the blood, liver, or brain to release each
30 member of the combination.

Magnesium ion, which blocks calcium channels, is known to be an NMDA-glutamate receptor antagonist. If a magnesium salt or chelate is given together with another NMDA antagonist, the action of the latter is enhanced. In particular, the present invention sets forth that supplementation with magnesium can augment the action of acamprosate in treatment of a neuropsychiatric disorder.

An efficacious drug treatment might not only treat PTSD, but might prevent it if given soon after stress. Trauma victims may be identified prospectively who are at particularly high risk for developing PTSD. These include those with a history of prior trauma in childhood, as well as those with acute stress reactions. For example, a rape victim might be at risk for developing PTSD and could be administered an effective dose of acamprosate in order to prevent the development of PTSD. In another embodiment, magnesium supplementation is used in conjunction with a GABA-A agonist to may delay the onset of PTSD in a person at risk, or the onset of another neuropsychiatric disorder in a person identified as being at risk for it. In yet another embodiment, supplementation with magnesium will reduce the symptoms associated with various neuropsychiatric disorders. The present invention teaches the use of a combined NMDA antagonist-GABA agonist strategy with or without magnesium administration for treating and preventing neuropsychiatric disorders.

According to the present invention magnesium supplementation will augment the therapeutic effects of other NMDA-type receptor antagonists and down-regulators (see Case Report 5). In one preferred embodiment, magnesium is administered with acamprosate (calcium N-acetylhomotaurine) to treat neuropsychiatric disorders. In a particularly preferred embodiment, the magnesium salt of N-acetylhomotaurine and the magnesium salts of those derivatives of N-acetylhomotaurine that similarly enhance GABA transmission and diminish NMDA-glutamate neurotransmission, are effective treatments for neuropsychiatric disorders.

It will be recognized by those skilled in the art that for all conditions for which calcium N- acetylhomotaurinate is an effective treatment, magnesium N- acetylhomotaurinate, and the magnesium salts of those derivatives of N- acetylhomotaurine that have similar effects on GABA neurotransmission and NMDA-glutamate neurotransmission, will also be effective treatments. One specific instance of such a compound is one that has two active moieties, one that is a GABA-A agonist and another that is an NMDA antagonist. In the body, the compound may either remain intact, or may be metabolized into two compounds, one with GABA-A agonist activity and the other with NMDA antagonist activity. Alternatively, any magnesium salt or chelate may be administered with any salt of a derivative of homotaurine or N-acetylhomotaurine that has both NMDA antagonist and GABA-A agonist activity, to treat neuropsychiatric disorders. In one non-limiting example, a pill containing the appropriate dose of acamprosate together with the appropriate dose of magnesium may be formulated and administered to a patient with a neuropsychiatric disorder. In other preferred embodiments, an agent that has NMDA antagonist activity and GABA agonist activity is combined with the appropriate dose of magnesium in a pill. In yet another preferred embodiment, an NMDA antagonist is combined with a GABA agonist at an appropriate dose of magnesium in the form of a pill. One of ordinary skill in the art will recognize that the composition of administration is not limited to a pill, but can also be a syrup, an elixir, a liquid, a tablet, a time-release capsule, an aerosol or a transdermal patch.

The ratio of acamprosate to magnesium can be varied to optimize the therapeutic synergy of the two ingredients. I propose that the effective dose ranges will be similar for treatment of neuropsychiatric disorders as movement disorders, but some variation may exist and dose ranges may be determined experimentally by those having ordinary skill in the art. Magnesium N-aceetylhomotaurinate (Durlach, *supra*; 1980), with a magnesium:acetylhomotaurinate ratio of approximately 1:20 by weight, does not optimize the therapeutic effect of the two components for treatment of movement disorders (see U.S. Patent Applications serial numbers 09/006,641 and 09/193,892 incorporated herein by reference). At typical

therapeutic dosages of acetylhomotaurinate, the amount of magnesium is too low to have therapeutically-relevant effects on glutamate transmission. In my experience, I have had excellent therapeutic results from combining a 2 gram daily dosage of acamprosate with 1 gram of elemental magnesium, given as a salt or chelate (see
5 U.S. Patent Application serial number 09/193,892). This combination gives better relief of both TD and tics than 2 grams of acamprosate alone. I have also demonstrated that a single dose of 300 mg of magnesium will augment the therapeutic effect of a single 666 mg dose of acamprosate. One of ordinary skill in the art would expect the dose ranges determined to be effective for treating
10 movement disorders to also be effective for treating other neuropsychiatric disorders, since the hypothesized mechanism of therapeutic action is the same.

Allowing for variations in individual response, and variations in the intestinal absorption of both acamprosate and magnesium, I assert that the optimal
15 ratio of Mg:acetylhomotaurinate for an individual patient for treatment of neuropsychiatric disorders will be somewhere between 1:6 and 1:1. Lower ratios of magnesium to acamprosate are unlikely to boost the therapeutic effect of acamprosate significantly, and higher ratios than 1:1 are likely to produce magnesium toxicity (or at least GI intolerance) at a typical daily acamprosate dose
20 of 2 grams. Although magnesium N-acetylhomotaurinate may be slightly more efficacious than calcium N-acetylhomotaurinate for treatment of neuropsychiatric disorders, in the present application we are effectively increasing the magnesium content of acamprosate and related compounds by administering magnesium ion (as a salt or chelate) in combination with a salt of N-acetylhomotaurinate, because
25 there is a significant benefit to administering a higher ratio of magnesium to acamprosate than is present in the magnesium salt of acamprosate.

Another aspect of the present invention involves prevention of neuropsychiatric disorders, including anxiety disorders, psychotic disorders, mood
30 disorders and somatoform disorders, with an agent or combination of agents that have simultaneous NMDA antagonist activity and GABA-A agonist activity without coadministration of magnesium. In one preferred embodiment of this aspect of the

invention, such NMDA antagonist/GABA-A agonist combinations are used to prevent the development or aggravation of a neuropsychiatric disorder, for example in a patient showing preliminary symptoms of a neuropsychiatric disorder. In another preferred embodiment of this aspect of the invention, the NMDA antagonist/GABA-A agonist combined activities are used to prevent the development of a neuropsychiatric disorder, (e.g., PTSD) following stress. In a particularly preferred embodiment, agents or combinations of agents with NMDA antagonist/GABA-A agonist activity are administered to a patient at risk for developing a neuropsychiatric disorder, such as PTSD, to prevent the complications of substance abuse and somatization. Specifically, the prevention of alcoholism subsequent to extreme stress is particularly desirable. Alcoholism often develops as a complication of PTSD and/or following a traumatic event in a person's life. In order to prevent the development of substance abuse after trauma, the patient who experienced the traumatic event is treated with an agent with combined NMDA antagonist/GABA-A agonist activity shortly after the occurrence of the traumatic event. The value of acamprosate in treating abstinent alcoholics is well known. However, the use of acamprosate in preventing alcoholism in persons at risk has not been proposed hitherto.

One of ordinary skill in the art will recognize that the present invention is not limited to a method of treating PTSD, OCD and other neuropsychiatric disorders with any agent that reduces NMDA-type glutamate neurotransmission and increases GABA neurotransmission via direct effects on GABA and NMDA receptors. The invention also comprises the use of agents that modify NMDA-glutamate and GABA transmission in the same direction through indirect effects on receptors (i.e., via pre-synaptic effects on neurotransmitter release, allosteric modulation of the receptor site, or effects on the intracellular response to the binding of the transmitter to the receptor), presynaptic effects on transmitter release, inhibition of GABA re-uptake, etc. It will be obvious to one skilled in the art that a range of derivatives and pro-drugs all should be therapeutically effective, as long as they have a sufficient effect on GABA-A and NMDA-glutamate transmission at non-toxic dosages. Any compound or mixture that shares the effects

on glutamate and GABA transmission hypothesized to underlie the therapeutic effects of acamprosate is within the scope of the presently claimed invention. It does not matter how a drug, pro-drug or mixture thereof decreases NMDA-glutamate neurotransmission and increases GABA neurotransmission, only that it improves symptoms associated with neuropsychiatric disorders at tolerably non-toxic (e.g., free from toxicity unacceptable side effects) doses.

As discussed previously, the inventive treatment can be used to treat any neuropsychiatric disorder that involves as symptoms unwanted, intrusive, or involuntary repetitive, stereotyped thoughts, perceptions, or behaviors. Furthermore, the inventive treatment may be used to improve or eliminate symptoms that are consequences of such neuropsychiatric disorders, for example, cognitive dysfunction or abnormalities of motivation, mood, or impulse control. The basal ganglia, including the striatum, are a point of intersection of motor, cognitive, and emotional circuits. Diseases of the basal ganglia frequently involve cognitive, emotional, behavioral, and motivational changes, as well as motor dysfunction. The limbic system, including the amygdala and anterior cingulate region can also influence this circuit. The treatments advanced in this invention are effective for the symptoms of several disorders involving dysfunction of the basal ganglia or the limbic system or circuits through them. It can be expected that these treatments will ameliorate some of the other symptoms that accompany basal ganglia and limbic system disorders.

The present invention will now be illustrated by the following non-limiting example:

Case Report

I administered acamprosate to a 33-year old woman with PTSD. This patient has PTSD on account of several incidents of sexual abuse in childhood and adolescence. Her symptoms included intrusive imagery of episodes of abuse (flashbacks), intrusive thoughts about episodes of abuse (traumatic memories),

nightmares, increased startle response, anxiety, depression, avoidance of the company of men, emotional numbing, suicidal ideation, and self-injurious or risky behavior (e.g. cutting herself, reckless driving). The above symptoms were not relieved by any of large number of medications, including antipsychotic drugs (neuroleptics), antidepressants, benzodiazepines, and antiepileptic drugs.

In March of 1998, the patient began acamprosate at a dosage of 333 mg three times a day. The dose was advanced gradually to 666 mg three times a day. On this dose, the patient had less anxiety, less suicidal ideation, fewer flashbacks of traumatic events, fewer intrusive thoughts of abuse, less psychic numbness, and greater ability to talk about the traumatic events that precipitated her PTSD. Additional doses of 666 mg of acamprosate, taken as needed, relieved psychic tension, hopelessness, suicidal ideation, and psychic numbing precipitated by reminders of her trauma.

The patient's PTSD symptoms continued to respond to treatment with acamprosate over a 1-year period from March, 1998 through March, 1999. Over this time, gradual dosage reductions were attempted to see whether the medication were still necessary, and if it were, to determine the minimum effective dose. Her symptoms responded in a dose-related manner that was replicated several times

The response of specific PTSD symptoms to different dosages of acamprosate is now described. Symptom severity was rated semi-quantitatively, based on a consensus of physician and patient regarding the intensity of symptoms during the week preceding the date of rating. The scale of symptom severity ranges from 0 to +++, with +++ being the most severe.

	333 mg three times a day	333 mg four times a day	333 mg five times a day	333 mg six times a day
Flashbacks	++++	+++	++	+
Intrusive thoughts about traumatic events	+++	++	+	+
Psychic numbing	+++	++	+	+
Ability to talk freely about life events and personal issues	poor	fair	fair	good
Self-injurious and risky behavior	++	+	0	0
Startle Response	++		+	+

Summary

The Case Report demonstrates that acamprosate is effective for treatment of PTSD at effective and non-toxic dosages. Administration of acamprosate to a patient with PTSD resulted in a striking response with respect to a several recurrent thoughts, perceptions, and behaviors characteristic of PTSD, and not responsive in her case to conventional psychiatric medications. The patient's response to acamprosate treatment, coupled a previously-reported case of the efficacy of acamprosate in a patient with a simple tic, provides evidence and suggestion that patients with other neuropsychiatric disorders, for example OCD and somatoform disorders, will receive similar benefit from acamprosate or similar agents or combination of agents with NMDA antagonist activity and GABA-A agonist activity.

1 I claim the following:

2
3 1. A method for treating neuropsychiatric disorders comprising:
4 administering to a patient with a neuropsychiatric disorder an effective and non-
5 toxic dose of an agent that increases GABA- A neurotransmission and decreases
6 NMDA-glutamate neurotransmission.

7
8 2. A method for preventing neuropsychiatric disorders comprising:
9 preventing progression of a neuropsychiatric disorder by
10 administering to a patient with a neuropsychiatric disorder an effective and non-
11 toxic dose of an agent that increases GABA-A neurotransmission and decreases
12 NMDA-glutamate neurotransmission.

13
14 3. The method of claim 1 or 2, wherein said neuropsychiatric disorder
15 comprises symptoms of repetitive, unwanted, involuntary or intrusive, stereotyped
16 thoughts, perceptions, movements or behaviors.

17
18 4. The method of claim 1 or 2, wherein said neuropsychiatric disorder is
19 selected from the group comprising anxiety disorders, mood disorders, psychotic
20 disorders and somatoform disorders

21
22 5. The method of claim 1 or 2, wherein the agent is delivered to treat
23 neuropsychiatric symptoms resulting from movement disorders.

24
25 6. The method of claim 5, wherein said symptoms comprise repetitive,
26 unwanted, involuntary or intrusive stereotyped thoughts perceptions, movements or
27 behaviors.

28
29 7. The method of claim 5, wherein said movement disorders comprise
30 Tourette's syndrome, focal dystonia, Huntington's disease, Parkinson's disease,
31 Sydenham's chorea, systemic lupus erythematosus, and drug-induced movement
32 disorders.

1 8. The method of claim 1 or 2, wherein the agent that increases GABA-A
2 neurotransmission and decreases NMDA-glutamate does so with synergy of
3 therapeutic efficacy of the two pharmacodynamic actions, but without synergy of
4 toxicity.

5

6 9. The method of claim 1 or 2, wherein said agent is selected from the group
7 consisting of acamprosate (calcium N-acetylhomotaurinate), magnesium N-
8 acetylhomotaurinate, lithium N-acetylhomotaurinate, salts of N-acetylhomotaurine,
9 acetylhomotaurine base and derivatives thereof that share the pharmacodynamic
10 effects of acamprosate on GABA-A and glutamate transmission by enhancing
11 GABA-A transmission and reducing NMDA-type glutamate transmission.

12

13 10. The method of claim 1 or 2, wherein said agent is available in the blood.

14

15 11. The method of claim 1 or 2, wherein said agent is available in the brain.

16

17 12. The method of claim 1 or 2, wherein said agent is a pro-drug metabolized
18 in the body to release acetylhomotaurinate ion into the body.

19

20 13. The method of claim 12, wherein said pro-drug is metabolized in the liver,
21 blood or brain.

22

23 14. The method of claim 12, wherein, said pro-drug comprises,
24 acetylhomotaurinate, an ester of acetylhomotaurine or of a derivative of
25 homotaurine or acetylhomotaurine that has pharmacodynamic effects on GABA-A
26 and NMDA-glutamate transmission similar to those of acamprosate.

27

28 15. The method of claim 12, wherein said pro-drug metabolized in the body to
29 release acetylhomotaurinate ion is selected from the group consisting of any
30 derivative of homotaurinate or acetylhomotaurinate with pharmacodynamic effects
31 on GABA-A and NMDA-glutamate neurotransmission similar to those of
32 acamprosate.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

16. The method of claim 1 or 2, wherein said agent comprises a derivative of calcium acetylhomotaurinate, homotaurine or acetylhomotaurine that has pharmacodynamic effects on GABA-A or NMDA-glutamate transmission similar to those of acamprosate.

17. The method of claim 16, wherein said derivatives have a longer half life than acamprosate.

18. The method of claim 16, wherein said derivatives are absorbed better from the gastrointestinal tract.

19. The method of claim 16, wherein said derivatives are absorbed more reliably from the gastrointestinal tract.

20. The method of claim 1 or 2, wherein the agent comprises two active moieties, one that is the GABA-A agonist and another that is the NMDA antagonist.

21. The method of claim 1 or 2, wherein the agent is metabolized in the body into two compounds, one with GABA-A agonist activity and the other with NMDA antagonist activity.

22. The method of claim 1 or 2, wherein treating the neuropsychiatric disorder reduces symptoms that are consequences of the neuropsychiatric disorder.

23. The method of claim 1 or 2, wherein said step of administering comprises oral administration.

24. The method of claim 1 or 2, wherein said neuropsychiatric disorder is related to a deficiency in GABA in the basal ganglia or limbic system.

1 25. The method of claim 1 or 2, wherein said neuropsychiatric disorder is
2 related to glutamate excess in the basal ganglia or limbic system.

3
4 26. A method for treating neuropsychiatric disorders comprising the steps of:
5 selecting a first pharmacologically active agent that acts as a GABA-
6 A receptor agonist and
7 selecting a second pharmacologically active agent that acts as a
8 NMDA-type glutamate receptor antagonist; and
9 administering said first and said second agents to a patient with a
10 neuropsychiatric disorder at effective and non-toxic dosages.

11
12 27. A method for preventing a neuropsychiatric disorders comprising the steps
13 of:
14 preventing progression of a neuropsychiatric disorder by selecting a
15 first pharmacologically active agent that acts as a GABA-A receptor agonist; and
16 selecting a second pharmacologically active agent that acts as a
17 NMDA-type glutamate receptor antagonist; and
18 administering said first and said second agents to a patient with a
19 neuropsychiatric disorder at effective and non-toxic dosages.

20
21 28. The method of claim 26 or 27, wherein the major symptoms of the
22 neuropsychiatric disorder comprise the occurrence of repetitive unwanted,
23 involuntary or intrusive, stereotyped thoughts, perceptions, movements or
24 behaviors.

25
26 29. The method of claim 26 or 27, wherein said neuropsychiatric disorder is
27 selected from the group comprising anxiety disorders, somatoform disorders, mood
28 disorders and psychotic disorders.

29
30 30. The method of claim 29, wherein said anxiety disorder selected from the
31 group consisting of posttraumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder.
32

- 1 31. The method of claim 29, wherein said mood disorders and psychotic
2 disorders comprise depression, mania, bipolar disorder, schizophrenia, and
3 schizoaffective disorder.
4
- 5 32. The method of claim 29, wherein said somatoform disorders
6 comprise somatization disorder, conversion disorder, hypochondriasis, and body
7 dysmorphic disorder.
8
- 9 33. The method of claim 26 or 27, wherein the agent is delivered to treat
10 neuropsychiatric symptoms resulting from movement disorders.
11
- 12 34. The method of claim 33, wherein said symptoms comprise repetitive,
13 unwanted, involuntary or intrusive stereotyped thoughts perceptions, movements or
14 behaviors.
15
- 16 35. The method of claim 33, wherein said movement disorders comprise
17 Tourette's syndrome, focal dystonia, Huntington's disease, Parkinson's disease,
18 Sydenham's chorea, systemic lupus erythematosus, and drug-induced movement
19 disorders.
20
- 21 36. The method of claim 26 or 27, wherein the first and second agents that
22 increase GABA-A neurotransmission and decrease NMDA-glutamate do so in a
23 synergistic manner without an equivalent synergy of toxicity.
24
- 25 37. The method of claim 26 or 27, wherein the step of administering the
26 medication comprises selecting dosages of the first and second agents such that the
27 combination of said first and second dosages reduces symptoms of said
28 neuropsychiatric disorder at non-toxic dosages.
29
- 30 38. The methods of claims 26 or 27, where in the step of selecting, the said
31 first agent and said second agent are the same agent.
32

1 39. The method of claim 26 or 27, wherein treating the neuropsychiatric
2 disorder reduces symptoms that are a consequence of the neuropsychiatric disorder.

3
4 40. The method of claim 26 or 27, wherein said neuropsychiatric disorder is
5 related to a deficiency in GABA in the basal ganglia or limbic system.

6
7 41. The method of claim 26 or 27, wherein said neuropsychiatric disorder is
8 related to an excess of glutamate in the basal ganglia or limbic system.

9
10 42. The method of claim 26 or 27, where the step of selecting further comprises
11 selecting a third pharmacologically active agent that is a noncompetitive NMDA
12 receptor antagonist, or an ion channel blocker at channels linked to NMDA
13 receptors.

14
15 43. The method of claim 42, wherein said third agent is administered in
16 conjunction with said first and said second agents.

17
18 44. The method of claim 43, wherein said third agent is an NMDA-antagonist.

19
20 45. The method of claim 43, wherein said third agent is an NMDA-antagonist
21 and a GABA-A agonist.

22
23 46. The method of claim 43, wherein said third agent is memantine.

24
25 47. The method of claim 43, wherein said third agent is a derivative of
26 memantine with pharmacodynamic effects at NMDA receptors similar to those of
27 memantine.

28
29 48. The method of claim 43, wherein said third agent is magnesium.

30
31 49. A method of treating neuropsychiatric disorders comprising:

1 augmenting the therapeutic effects of NMDA receptor antagonists
2 and down- regulators in patients with neuropsychiatric disorders by administering to
3 said patient an effective dose of magnesium ion.

4
5 50. The method of claim 49, wherein the NMDA receptor antagonist is
6 magnesium N-acetylhomotaurine given at an effective and non-toxic dose.

7
8 51. The method of claim 50, wherein the magnesium N-acetylhomotaurine
9 administered is a magnesium salt of any derivative of N-acetylhomotaurine that
10 shares the property of enhancing GABA-A neurotransmission and attenuating
11 NMDA-glutamate neurotransmission.

12
13 52. The method of claim 49, wherein the NMDA receptor antagonist is the
14 magnesium salt of any derivative of N-acetylhomotaurine that is an effective
15 treatment for neuropsychiatric disorders.

16
17 53. The method of claim 49, wherein said neuropsychiatric disorder is selected
18 from the group comprising anxiety disorders, somatoform disorders, mood disorders
19 and psychotic disorders.

20
21 54. The method of claim 53, wherein said anxiety disorder selected from the
22 group consisting of posttraumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder.

23
24 55. The method of claim 53, wherein said mood disorders and psychotic
25 disorders comprise depression, mania, bipolar disorder, schizophrenia, and
26 schizoaffective disorder.

27
28 56. The method of claim 53, wherein said somatoform disorders
29 comprise somatization disorder, conversion disorder, hypochondriasis, and body
30 dysmorphic disorder.

1 57. The method of claim 49, wherein the agent is delivered to treat
2 neuropsychiatric symptoms resulting from movement disorders.

3

4 58. The method of claim 57, wherein said symptoms comprise repetitive,
5 unwanted, involuntary or intrusive stereotyped thoughts perceptions, movements or
6 behaviors.

7

8 59. The method of claim 57, wherein said movement disorders comprise
9 Tourette's syndrome, focal dystonia, Huntington's disease, Parkinson's disease,
10 Sydenham's chorea, systemic lupus erythematosus, and drug-induced movement
11 disorders.

12

13 60. A method for treating a neuropsychiatric disorder comprising:
14 administering to a patient in combination, a single pill at an effective and non-
15 toxic dose,

16

(i) an NMDA receptor antagonist

17

(ii) a GABA-A agonist

18

(iii) magnesium ion.

19

20 61. The method of claim 60, wherein the NMDA receptor antagonist and the
21 GABA-A agonist are the same agent.

22

23 62. The method of claim 60, wherein the magnesium ion is in the form of a
24 magnesium salt or chelate.

25

26 63. The method of claim 60, wherein the NMDA antagonist and the GABA-A
27 agonist is selected from the group consisting of acamprosate (calcium N-
28 acetylhomotaurinate), magnesium N-acetylhomotaurinate, salts of N-
29 acetylhomotaurinate, acetylhomotaurinate base, and such other derivatives of
30 homotaurine that have similar pharmacodynamic effects upon GABA-A and
31 NMDA-glutamate neurotransmission.

32

1 64. The method of claim 63, wherein said derivative is available in the blood.

2
3 65. The method of claim 63, wherein said derivative is available in the brain.

4
5 66. The method of claim 63, wherein said derivative is a pro-drug metabolized
6 in the liver, blood, or brain, to release acetylhomotaurinate ion.

7
8 67. The method of claim 63, wherein said derivative is a pro-drug metabolized
9 in the liver, blood, or brain to release any derivative ion of acetylhomotaurinate ion
10 that has pharmacodynamic effects on GABA-A and NMDA-glutamate
11 neurotransmission similar to those of acamprosate.

12
13 68. The method of claim 63, wherein, said pro-drug comprises an ester of
14 acetylhomotaurinate, or any derivative of acetylhomotaurine or homotaurine that
15 has pharmacodynamic effects on GABA-A and NMDA-glutamate
16 neurotransmission similar to those of acamprosate.

17
18 69. The method of claim 63, wherein said derivative has a longer half -life than
19 acamprosate.

20
21 70. The method of claim 63, wherein said derivative is absorbed from the
22 gastrointestinal tract better than acamprosate.

23
24 71. The method of claim 60, wherein an effective dose of

25 (i) an NMDA receptor antagonist

26 (ii) a GABA-A agonist

27 (iii) magnesium ion

28 is delivered in the form of delivery agent comprising a syrup, an elixir, a liquid, a
29 tablet, a time-release capsule, an aerosol or a transdermal patch.

30
31 72. A pill for treating neuropsychiatric disorders comprising:

32 one or more agents that increase GABA-A neurotransmission;

1 one or more agents that decrease NMDA-glutamate
2 neurotransmission; and magnesium ion.
3

4 73. The pill of claim 72, wherein the NMDA receptor antagonist and the
5 GABA-A agonist are the same agent.
6

7 74. The pill of claim 72, wherein the magnesium ion is in the form of a
8 magnesium salt or chelate.
9

10 75. The pill of claim 72, wherein the NMDA antagonist and the GABA-A
11 agonist is selected from the group consisting of acamprosate (calcium N-
12 acetylhomotaurinate), magnesium N-acetylhomotaurinate, salts of N-
13 acetylhomotaurinate, acetylhomotaurinate base, and those derivatives of
14 homotaurine and acetylhomotaurine that have pharmacodynamic effects upon
15 GABA-A and NMDA-glutamate neurotransmission similar to those of acamprosate.
16

17 76. The method of claim 75, wherein said derivative is available in the blood.
18

19 77. The method of claim 75, wherein said derivative is available in the brain.
20

21 78. The method of claim 75, wherein said derivative is a pro-drug metabolized
22 in the liver, blood, or brain, to release acetylhomotaurinate ion.
23

24 79. The method of claim 75, wherein said derivative is a pro-drug metabolized
25 in the liver, blood, or brain to release any derivative ion of acetylhomotaurinate ion
26 that has pharmacodynamic effects upon GABA-A and NMDA-glutamate
27 neurotransmission similar to those of acamprosate.
28

29 80. The method of claim 78 or 79, wherein said pro-drug comprises an ester of
30 acetylhomotaurinate or a related compound that pharmacodynamic effects upon
31 GABA-A and NMDA-glutamate neurotransmission similar to those of acamprosate.
32

1 81. The method of claim 75, wherein said derivative has a longer half -life than
2 acamprosate.

3
4 82. The method of claim 75, wherein said derivative is absorbed from the
5 gastrointestinal tract better than acamprosate.

6
7 83. The method of claim 72, wherein an effective dose of

8 (i) an NMDA receptor antagonist

9 (ii) a GABA-A agonist

10 (iii) magnesium ion

11 is delivered in the form of delivery agent comprising a syrup, an elixir, a liquid, a
12 tablet, a time-release capsule an aerosol or a transdermal patch.

13
14 84. The method of claim 60 or 72, wherein the pill is used to treat somatoform
15 disorders.

16
17 85. The method of claim 84, wherein said somatoform disorders comprise
18 somatization disorder, conversion disorder, hypochondriasis, and body dysmorphic
19 disorder.

20
21 86. The method of claim 60 or 72, wherein the pill is used to treat anxiety
22 disorders.

23
24 87. The method of claim 86, wherein said anxiety disorder is selected from the
25 group consisting of posttraumatic stress disorder and obsessive- compulsive
26 disorder.

27
28 88. The method of claim 60 or 72, wherein the pill is used to treat mood
29 disorders or psychotic disorders.

1 89. The method of claim 88, wherein said mood disorders and psychotic
2 disorders comprise depression, mania, bipolar disorder, schizophrenia, and
3 schizoaffective disorder.
4

5 90. The method of claim 60 or 72, wherein the pill is used to treat
6 neuropsychiatric symptoms resulting from movement disorders.
7

8 91. The method of claim 90, wherein said neuropsychiatric symptoms comprise
9 repetitive, unwanted, involuntary or intrusive stereotyped thoughts, perceptions,
10 movements or behaviors.
11

12 92. The method of claim 90, wherein said movement disorders comprise
13 Tourette's syndrome, focal dystonia, Huntington's disease, Parkinson's disease,
14 Sydenham's chorea, systemic lupus erythematosus, and drug-induced movement
15 disorders.
16

17 93. A method for treating obsessive-compulsive disorder comprising:
18 administering an agent or combination of agents that have NMDA-
19 glutamate antagonist activity and GABA-A agonist activity at effective and non-
20 toxic dosages.
21

22 94. A method for treating posttraumatic stress disorder comprising:
23 administering an agent or combination of agents that has NMDA-
24 glutamate antagonist activity and GABA-A agonist activity at effective and non-
25 toxic dosages.
26

27 95. A method for preventing progression of posttraumatic stress disorder
28 comprising:
29 administering an agent or combination of agents that has NMDA-
30 glutamate antagonist activity and GABA-A agonist activity at effective and non-
31 toxic dosages.
32

1 96. A method for preventing the development of posttraumatic stress disorder
2 following extreme stress comprising:

3 administering an agent or combination of agents that has NMDA-
4 glutamate antagonist activity and GABA-A agonist activity at effective and non-
5 toxic dosages.

6
7 97. A method for preventing substance abuse in patients at risk for developing
8 posttraumatic stress disorder comprising:

9 administering an agent or combination of agents that has NMDA
10 antagonist activity and GABA-agonist activity at effective and non-toxic dosages.

11
12 98. A method for preventing the development of substance abuse in patients
13 with posttraumatic stress disorder comprising:

14 administering an agent or combination of agents that has NMDA-
15 glutamate antagonist activity and GABA-A agonist activity at effective and non-
16 toxic dosages.

17
18 99. The method of claim 97 or 98 wherein the substance abuse is alcoholism.

19
20 100. The method of claims 93, 94, 95, 96, 97 or 98 wherein said agent or
21 combination or agents is coadministered with magnesium ion.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 September 2000 (28.09.2000)

PCT

(10) International Publication Number
WO 00/56301 A3

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 31/00, 31/185
- (81) Designated States (*national*): AU, CA, CH, CN, JP, MX, NZ.
- (21) International Application Number: PCT/US00/07119
- (84) Designated States (*regional*): European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (22) International Filing Date: 17 March 2000 (17.03.2000)
- (25) Filing Language: English
- Published:
— With international search report.
— Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments.
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
09/273,036 19 March 1999 (19.03.1999) US
- (88) Date of publication of the international search report:
28 December 2000
- (71) Applicant: SYNCHRONEURON, LLC [US/US]; 15 Holmstead Street, Waban, MA 02468-0001 (US).
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.
- (72) Inventor: FOGEL, Barry, S.; 15 Holmstead Street, Waban, MA 02468-0001 (US).
- (74) Agent: MAH, Stanley, C.; Choate, Hall & Stewart, Exchange Place, 53 State Street, Boston, MA 02109 (US).



WO 00/56301 A3

(54) Title: TREATMENT OF POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER, OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER AND RELATED NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS

(57) Abstract: The present invention describes a novel treatment for neuropsychiatric disorders, including anxiety disorders, mood disorders, psychotic disorders, somatoform disorders, and neuropsychiatric symptoms resulting from movement disorders. The treatment of the present invention utilizes any agent that simultaneously act as NMDA-type glutamate receptor antagonists and GABA-A receptor agonists. Preferably these two activities are characteristic of a single agent, for example acamprosate (calcium N-acetylhomotaurinate). Alternatively, separate agents having these activities can be combined as a compound or mixture and thereby administered together. The invention also provides for a third agent that acts as a non-competitive NMDA-receptor blocking agent or ion channel blocker, that augments the effect of the primary treatment. A particularly preferred ion channel blocking agent is magnesium.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: al Application No

PCT/US 00/07119

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/00 A61K31/185

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>BARTHOLINI G: "GABA receptor agonists: pharmacological spectrum and therapeutic actions"</p> <p>MEDICINAL RESEARCH REVIEWS,US,NEW YORK, NY,</p> <p>vol. 5, no. 1, January 1985 (1985-01), pages 55-75, XP002108851</p> <p>ISSN: 0198-6325</p> <p>* See Figure 1: 3-APSA (homotaurine) *</p> <p>page 68-69, paragraphs C-E</p> <p>table V</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>1,2,4,6,</p> <p>8-15,</p> <p>22-31,</p> <p>36-41,</p> <p>49,93-99</p>

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 October 2000

Date of mailing of the international search report

31/10/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Veronese, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.

PCT/US 00/07119

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 99 36064 A (SYNCHRONEURON LLC) 22 July 1999 (1999-07-22) the whole document	3,5-7, 28, 33-35, 57-59, 72-75, 90-92
E	WO 00 28999 A (SYNCHRONEURON LLC) 25 May 2000 (2000-05-25) the whole document	3,5-7, 28, 33-35, 57-59, 72-75, 90-92
Y	BERTON F ET AL: "Acamprosate enhances N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission but inhibits presynaptic gabaB receptors in nucleus accumbens neurons" ALCOHOLISM: CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH,US,WILLIAMS AND WILKINGS, BALTIMORE, MD, vol. 22, no. 1, February 1998 (1998-02), pages 183-191, XP002108850 ISSN: 0145-6008 the whole document	1,2,4,6, 8-15, 22-31, 36-41, 49,93-99
Y	US 5 602 150 A (LIDSKY THEODORE I) 11 February 1997 (1997-02-11) page 7 column 10, line 23 -column 11, line 15	1,2,4,6, 8-15, 22-31, 36-41, 49,93-99
Y	GOZLAN H ET AL: "NMDA and GABAA receptors, NO and redox modulation. Fully oxidized NMDA receptors can still act as a source of NMDA receptor-driven plasticity" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES,GB,ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, vol. 17, no. 5, 1 May 1996 (1996-05-01), pages 187-189, XP004034550 ISSN: 0165-6147 the whole document	1,2,4,6, 8-15, 22-31, 36-41, 49,93-99

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: al Application No

PCT/US 00/07119

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HERESCO-LEVY U ET AL: "The role of N-methyl-D- aspartate (NMDA) receptor-mediated neurotransmission in the pathophysiology and therapeutics of psychiatric syndromes." EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, (1998 MAY) 8 (2) 141-52. REF: 129 , XP000946148 the whole document	1,2,4,6, 8-15, 22-31, 36-41, 49,93-99
A	RICHTER A ET AL: "Antidystonic effects of the NMDA receptor antagonists memantine, MK-801 and CGP 37849 in a mutant hamster model of paroxysmal dystonia" NEUROSCIENCE LETTERS, IE, LIMERICK, vol. 133, no. 1, 25 November 1991 (1991-11-25), pages 57-60, XP002108849 ISSN: 0304-3940 the whole document	5-7,46
A	SCHNEIDER, U. ET AL: "Lack of psychotomimetic or impairing effects on psychomotor performance of acamprosate" PHARMACOPSYCHIATRY (1998), 31(3), 110-113 ' XP000949309 the whole document	1-100
A	WILDE M I ET AL: "Acamprosate. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification." DRUGS, (1997 JUN) 53 (6) 1038-53. REF: 62 ' XP000949311 the whole document	1-100
A	US 5 866 585 A (FOGEL BARRY S) 2 February 1999 (1999-02-02) the whole document	46,48

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. al Application No

PCT/US 00/07119

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9936064	A	22-07-1999	US 5952389 A	14-09-1999
			US 6057373 A	02-05-2000
			AU 2104199 A	02-08-1999
			AU 1734700 A	05-06-2000
			WO 0028999 A	25-05-2000
WO 0028999	A	25-05-2000	AU 1734700 A	05-06-2000
			AU 2104199 A	02-08-1999
			WO 9936064 A	22-07-1999
US 5602150	A	11-02-1997	NONE	
US 5866585	A	02-02-1999	US 6057373 A	02-05-2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

The definitions "non-toxic dose of an agent that increases GABA-A neurotransmission and decreases NMDA-glutamate neurotransmission" (claims 1-2), the further definition in claim 8, the definition "derivatives thereof that share the pharmacodynamic effects of acamprosate on GABA-A and glutamate transmission by enhancing GABA-A transmission and reducing NMDA-type glutamate transmission" (claim 9), the further definitions in claims 10-11, "a pro-drug metabolized in the body to release acetylhomotaurinate ion into the body" (claim 12), the further definition in claim 13, the definitions given in claims 14 to 16 and 75 relating to "pharmacodynamic effects on GABA-A and NMDA-glutamate transmission similar to those of acamprosate", the further definitions in claims 17-19 and 76-82, the definition "the agent comprises two active moieties, one that is the GABA-A agonist and another that is the NMDA antagonist" (claim 20), the further definition in claim 21, "a first pharmacologically active agent that acts as a GABA-A receptor agonist", "a second pharmacologically active agent that acts as a NMDA-type glutamate receptor antagonist" (claims 26-27), the further definitions in claims 36-38), the definition "a third pharmacologically active agent that is a noncompetitive NMDA receptor antagonist", "an ion channel blocker at channels linked to NMDA receptors" (claim 42), the further definitions in claims 44-45, the definition "a derivative of memantine with pharmacodynamic effects at NMDA receptors similar to those of memantine" (claim 47), "down-regulators" (claim 49), "a magnesium salt of any derivative of N-acetylhomotaurine that shares the property of enhancing GABA-A neurotransmission and attenuating NMDA-glutamate neurotransmission" (claim 51), "a magnesium salt of any derivative of N-acetylhomotaurine that is an effective treatment for neuropsychiatric disorders" (claim 52), "an NMDA receptor antagonist", "a GABA-A agonist" (claims 60, 71, 73, 83), "such other derivatives of homotaurine that have similar pharmacodynamic effects upon GABA-A and NMDA-glutamate neurotransmission" (claim 63), the further definitions in claims 64-70, the definitions "one or more agents that increase GABA-A neurotransmission", "one or more agents that decrease NMDA-glutamate neurotransmission" (claim 72), "an agent or combination of agents that have NMDA-glutamate antagonist activity and GABA-A agonist activity at effective and non-toxic dosages" (claims 93-98), et cetera, relate to compounds defined by reference to desirable characteristics and properties. The claims cover all compounds having these characteristics or properties, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compounds by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such, as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible.

The expression "neuropsychiatric disorders" comprises numerous psychiatric disorders. The claims cover all such disorders, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such disorders. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely for the compounds explicitly disclosed in the case report at page 41 and fully specified in structural terms in claim 9, optionally in combination with memantin (claim 46) and/or magnesium (claim 48), in relation to the treatment of posttraumatic stress disorder, with due regard to the general idea underlying the application.
Claims searched incompletely: 1-100

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.